ONDERZOEKINGEN

GEDAAN IN HET

PHYSIOLOGISCH LABORATORIUM

DER

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT

VOORTGEZET EN UITGEGEVEN

DOOR

H. ZWAARDEMAKER

ZESDE REEKS

DEEL VI

HARVARD UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH
LIBRARY

C
4.Ah.1872.1

UTRECHT
A. OOSTHOEK
1926

4. Ah. 1872.1

Harvard Medical School

Bowditch Library

The Gift of

ONDERZOEKINGEN
GEDAAN IN HET PHYSIOLOGISCH LABORATORIUM
DER RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/onderzoekingen_1926_part-6

ONDERZOEKINGEN

GEDAAN IN HET

PHYSIOLOGISCH LABORATORIUM

DER

RIJKSUNIVERSITEIT TE UTRECHT

VOORTGEZET EN UITGEGEVEN

DOOR

H. ZWAARDEMAKER

ZESDE REEKS

DEEL VI

UTRECHT

A. OOSTHOEK

1926

HARVARD UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH
LIBRARY
4. Ah. 1872. 1
DR. WM. T. PORTER.
SEP 19 1928

NIEUWERE HOORTOESTELLEN, [1])

DOOR

H. ZWAARDEMAKER.

Het streven der oorheelkunde is begrijperlijkerwijs er op gericht de gehoorscherpte der patiënten zonder meer te verbeteren. Niet te spoedig voorzeker mag men de pogingen hiertoe opgeven, doch er blijven tenslotte altijd gevallen over, waarin de kunst tekortschiet en wij helaas berusting moeten prediken. Dan komt de vraag aan de orde: Moet een of ander hoortoestel in gebruik worden genomen? In lichte gevallen van doofheid zal niemand er aan denken, want zelfs de nieuwste en volkomenste toestellen missen nog de draagbaarheid en de veelzijdigheid, die ze populair zouden kunnen maken. Patiënten, die de fluisterspraak nog op 1 Meter kunnen verstaan, zullen dan ook zelden behoefte gevoelen tot een toestel, welk ook, te grijpen. Maar beneden deze grens van 1 Meter voor fluisterwoorden aangeland, komt toch bij menigeen de wensch tot zulk een toevluchtsmiddel op. Het schijnt mij intusschen beter toe, ook dan nog liever eerst gehooroefeningen te doen plaats hebben op de manier, zooals ik die vroeger heb beschreven (door een huisgenoot, uit afstand het oor met een megaphoon gewapend [2]) dagelijks 2 maal 5 minuten). De daarmee verkregen verbetering zal de patiënt dan al licht nog eenigen tijd onafhankelijk van een toestel houden. Ten lange leste zal echter ook hier de grens van hetgeen de praktijk des levens eischt, worden overschreden en zal naar een of ander hulptoestel moeten worden omgezien.

De Vereeniging voor Slechthoorenden heeft vrij wel alle toestellen, die de handel te koop biedt, in haar museum te Soest (directrice Mej. T. MARCUS) vereenigd. Daar vindt de patiënt dus volop keus zou men meenen. Edoch, het is een onbegonnen werk deze toestellen alle te willen beproeven. De patiënt, die er aan begint, wordt hopeloos moede. Daarom werden de toestellen tot groepen vereenigd en van elk de mate van versterking vastgesteld.

Een eerste groep omvat de audiphoon [3]), de dunne tusschen de

---

[1]) Uit *Ned. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1924, II, p. 641.

[2]) *Archiv f. Ohrenh.*, Bnd. 104, bladz. 3.

[3]) *Ned. Tijdschr. v. Gen.*, 1912, II, bldz. 1106.

tanden genomen gekromde platen, die het geluid uit de lucht moeten opvangen en dan via tanden en schedelbeenderen naar het inwendig oor overbrengen. Het is duidelijk, dat alleen zij voordeel er van kunnen hebben, wier beengeleiding voortreffelijk is. Menig sclerosepatiënt verkeert in dit geval en daarom is men verplicht het onderzoek met het beproeven van een audiphoon te beginnen. Menschkundige overwegingen zullen ons intusschen er toe brengen, niet al te lang er bij te blijven stilstaan, wanneer het nut, dat er door verkregen wordt,

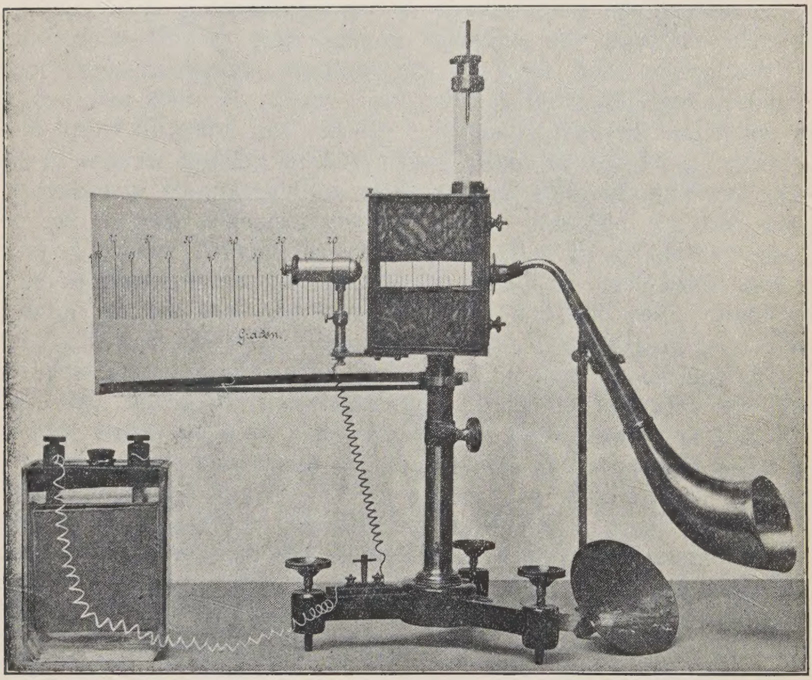


Fig. 1. Fonimeter. Beginsel van RAYLEIGH; naar het meetspiegeltje gaat een toegangsweg van de afmetingen van de gehoorgang, waarin een los watje. De hoorn van SIEBENMANN is voor het toegangskanaal geplaatst. De trechter met een opvangvlakte van 100 cM^2, die de holle hand moet vertegenwoordigen, ligt beneden, naast den voet.

niet verbijsterend groot is. Er zijn gevallen, waarin de audiphoon een wereld van geluidsindrukken doet ontwaken, die op geen andere wijze zoo eenvoudig en met zoo geringe moeite binnen de waarnemingsspheer van den patiënt kunnen worden gebracht. Dan zal de opvangplaats, ook al is zij groot, dankbaar worden aanvaard.

Evenwel zulke gevallen zijn zeldzaam en wanneer slechts geringe verbetering ermee wordt verkregen, schrikt de betrokken persoon, die het groote en breekbare toestel moet hanteeren, zooals van zelf spreekt, ervoor terug.

Een tweede rubriek vormen de hoorslangen, die eigenlijk niets anders doen dan den afstand wegnemen tusschen spreker en luisterend oor. In tweegesprek bewijzen zij groote diensten en zijn ook bij sterke graden van doofheid van nut. Hun nagalm is gering (14σ voor het afvuren voor een kinderpistooltje, gemeten op de phonograaf). Men moet er voor zorgen, dat het oorstuk niet te nauw zij (in elk geval meer dan 4 m.M.). Soms versterken zij het spraakgeluid iets, twee maal b.v.).

Een derde rubriek bestaat uit de zoogenaamde hoorhoorns, van allerlei gedaante en afmeting. Wij hebben ze naar de graden van versterking, die zij teweegbrengen, ingedeeld. Grootendeels wordt dit door de wijdte der opvangopening bepaald. maar eenigermate toch ook door de resonantie, die zij voor sommige tonen teweegbrengen. Voor den patiënt van het meeste belang zijn de tonen tusschen a_1 en e_3, de zoogenaamde spraakzône van SCHMIEGELOW, omdat in dit gedeelte van de toonladder de tonen gevonden worden, die in de klinkers en in de lage medeklinkers een rol spelen. En om het luisteren naar de spraak hunner medemensche is het de patiënten te doen. Wanneer dit hun vergemakkelijkt wordt, zijn zij tevreden.

Sinds eenige jaren gebruiken wij de instelmethode van RAYLEIGH om den gemiddelden graad van versterking vast te stellen, die een hoor-hoorn vermag tot stand te brengen. De oorspronkelijke methode van RAYLEIGH moest hiertoe eenigszins gewijzigd worden. Vooreerst moet het instelspiegeltje in een ruimte vrij van resonance worden opgehangen en vervolgens voorzien van cen toevoerweg voor het geluid, welks eigentoon ongeveer beantwoordt aan den eigentoon van de gehoorgang. Ik gaf dien weg daarom de afmetingen van de gehoorgang en bereikte op die wijze een resonantie f^3, een octaaf lager liggend dan de toon, die HENSEN als resonance-toon van de gehoorgang aangeeft. De uitslagen van het spiegeltje, vrij voor de kunstmatige gehoorgang opgehangen, zijn bij doelmatige regeling ongeveer evenredig aan de energie van het geluid, welke het spiegeltje treft [1]). Alles gaat dan verder van zelf. Men blaast met een orgeltafel een reeks van orgelpijpen a_1, tot e_3 aan, terwijl zij zich op 50 cM. afstand van den fonimeter bevinden. Dit doet men tweemaal, eens met een open opvangtrechter van 100 cM^2. opvangvlakte, ongeveer aan de wijdte van de holle hand beantwoordend. die men achter het oor houdt, en dan met het hoortoestel. De verhouding der 2 gemiddelden, over de 20 tonen, doet den graad van

---

[1]) Streng alleen bij bepaalde afstanden tusschen spiegel en toevoerkanaal. Zie Michotte, *Arch. Neelr.* t. 7, bldz. 579.

versterking kennen. De gelijkmatigheid der versterking beoordeelt men uit de verschillen tusschen de 20 orgelpijpen, aangenomen, dat deze door den open [1]) opvangtrechter zonder meer alle ongeveer even sterk zijn.

Wil men ook het stuk van de toonladder boven e_3 beoordeelen, dan kan men bij zichzelf den hoortijd van een fis_4-stemvork bepalen. Deze is door den hoorn regelmatig korter dan bij vrij luisteren. De hoorhoorns verzwakken derhalve dit gebied, hetgeen, hun grootte in aanmerking genomen, ook moeilijk anders denkbaar zou kunnen zijn. En naar zeer kleine hoorhoorns te grijpen heeft geen zin, daar deze weder voor de spraakzône a_1 tot e_3 onvoldoende zijn en dus toch moeten teleurstellen.

Het museum te Soest bezit hoorhoorns van allerlei versterkingsgraad:

1°. niet versterkende hoorntjes, waarschijnlijk alleen met het oog op hun uiterlijk in trek;

2. weinig versterkende hoorns;

3. krachtig versterkende hoorns.

Tot de derde rubriek behoort onze nationale hoorn, de pollepel van GUYE. De mate van versterking is vrij bevredigend. 18 maal, vergeleken met de holle hand achter het oor (opvangvlakte ongeveer 100 c.M^2.) en een deugd is vooral haar weinig doorklinken. De galm bij het afvuren van een kinderpistooltje duurt, op de phonograaf gemeten, slechts 17σ. Wanneer een enkele maal over doorklinken geklaagd wordt, voor den patiënt bijv. radgesproken woorden ineenvloeien en hij ze daardoor niet kan verstaan, is het voldoende een weinig hennepvezels in de tegenkelk te brengen, welke als een soort tragus tegenover de holte van den lepel is geplaatst. Het gaat er dan mee als in een zaal, waarin men, om den galm te verminderen, draden heeft uitgespannen, die de vorming van staande golven beletten.

Iets meer versterking dan GUYE's pollepel geeft de Zwitsersche hoorn, door SIEBENMANN ingevoerd, welke voor sclerose-lijders bovendien het voordeel heeft, dat zij de lage en middendiscant meer versterkt dan de hooge discant (versterking 27 maal).

Om het oude toestel, de Hollandsche lepel, in deze beide opzichten, n.l. wat meer versterking en overwegen van de lage discant, weer gelijkwaardig te doen worden met het nieuwe, den Zwitserschen, heb ik GUYE's lepel wat grooter en dieper doen maken (fig. 2). Daardoor zijn beide, lepel en hoorn, in gemiddelde versterking gelijk geworden. In den vorm, waarin het laboratorium ze op het oogenblik bezit, is de gemiddelde versterking voor beide 27 maal, vergeleken met de achter het oor gehouden hand. De lepel van GUYE is in zijn tegenkelk met hennepvezels opgevuld, galmt dus niet, en heeft tegenover den

---

[1]) Een los watje heeft de luchtstroomen weg te houden.

hoorn van SIEBENMANN het voordeel ook een behoorlijke hooge discant te laten hooren. De fis$_4$-stemvork, die zonder toestel in 17 sec. uitklinkt, doet het, door den lepel gevolgd, voor een normaal oor in 16 sec.

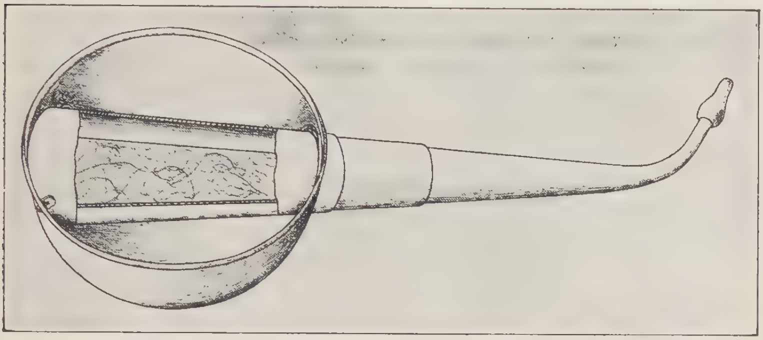


Fig. 2. Gewijzigde lepel van GUYE. De oorspronkelijke lepel is grooter en dieper gemaakt; de tegenschelp (tragus), in de figuur opengelegd, is met hennepvezels opgevuld, om het doorklinken van het geluid op te heffen.

Het komt intusschen voor, dat ouden van dagen aan den oorspronkelijken lepel van GUYE de voorkeur geven, wegens de discant-versterking, welke in den oorspronkelijken toestand meer op den voorgrond treedt dan in den gewijzigden.

Met het noemen van de twee zooeven aangeduide hoorhoorns heb ik het voornaamste, wat nieuw mag heeten, vermeld. De groote verscheidenheid van andere vormen ga ik met stilzwijgen voorbij, daar ik ze vroeger uitvoerig behandelde en het grootendeels uiterlijke eigenschappen of de gewoonte is, die soms aan deze of aan gene de voorkeur doet geven [1]).

Voor de huiselijke oefening dient dan verder nog de megaphoon. In een gewijzigden vorm kan dit toestel groot nut in de scholen voor slechthoorenden bewijzen (fig. 3).

De versterkende uitwerking (9 à 14 maal) van zulk een megaphoon is vrij belangrijk, terwijl hij tevens de lage tonen goed doet uitkomen. Zelfs ook beneden al doet zich zijn invloed nog duidelijk gevoelen. De onderwijzer zal de luidheid van zijn stem aanmerkelijk kunnen temperen, wanneer de in een kring om hem heen geplaatste kinderen

[1]) Zoo aan de tegenwoodige aardige Fransche kelkjes, aan een beugel over de kruin gaand gedragen. Zij versterken slechts weinig, 2- tot 6-maal de versterking van de holle hand.

met de megaphonen met knievormig gebogen oorstuk (wijd, de oorschelp omvattend) gewapend zijn.

De moderne tijd verraadt zich echter vooral in de electrische hoortoestellen. Nog niet zoo lang geleden berustte de uitwerking, die hiermee boven die van een gewone kerktelefoon verkregen werd, op een onderling gestemd zijn van microphoon- en telefoonplaat. Dientengevolge waren er sommige tonen, die door een eenvoudig in serie geplaatst element (3 Volt), microphoon en telefoon, zeer luid tot klin-

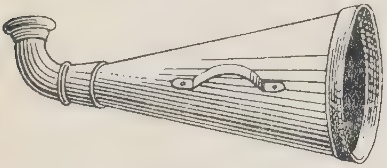


Fig. 3. Megaphoon met knievormig oorstuk ten gebruike in scholen voor hardhoorenden, terwijl de leerlingen in een kring rondom den onderwijzer staan, hem aanzien en tegelijkertijd luisteren.

ken werden gebracht. Wanneer nu bovendien door de platen behoorlijk te dempen (van de versterking iets op te offeren) eenige verbreeding van de resonance verkregen was, konden zulke toestellen redelijk voldoen, mits de versterkingszône bij den patiënt paste. Dit laatste was het geval, wanneer bij basdooven (d.w.z. patiënten die de tonen beneden a d'orchestre slecht hooren) het versterkingsgebied laag gelegen was, en bij discantdooven, d.i. dooven bij wie de hooge discant verloren is gegaan, het versterkingsgebied hoog was gekozen. Dikwijls waren echter de patiënten met de mate van versterking in de behoorlijk gedempte toestellen niet tevreden. Men trachte dan aan hun behoefte tegemoet te komen door de opvangvlakte van den microphoon te vergrooten, bijv. een opvangkegel voor den microphoon te plaatsen (kodakvorm), 2 microphonen schuin boven elkaar te zetten (tafeltoestel of 4 microphonen naast elkaar (koffertjes-vorm). Wanneer de gebruiker zijn droge batterijen voortdurend met een zakvoltmeter controleert en het geheel in goeden staat houdt, kunnen op die wijze zeer bevredigende uitkomsten verkregen worden. Zoodra echter de demping onvolkomen is en de resonantiezône dus te zeer toegespitst, doen zich bezwaren voor, van welke vooral het schel klinken, wanneer de eigentoon in de omgeving wordt voortgebracht, het onaangenaamst is. Bij gebrekkige demping wordt ook de nagalm geweldig groot (zelfs tot van de orde van 0.5 sec. toe). Een andere moeilijkheid ontstaat, doordat de patiënten steeds verlangen ook nog eenigszins op grooten afstand van den spreker te kunnen luisteren. Zij komen daardoor in de verzoeking toestellen te gaan gebruiken, die te veel versterken in gewone gevallen. Het gevolg is een snel vermoeid worden en in sommige gevallen ook een afbreuk doen aan het gehoor op den duur. Voor-

al labyrinthlijders staan hieraan bloot. Men krijgt een schrik voor het toestel en verwerpt het. Ik geloof daarom, dat de oorarts goed doet altijd een bij het geval passende rantsoeneering voor te schrijven. Deze rantsoeneering moet dan zoowel den tijd, gedurende welken het toestel mag worden gebruikt, als zijn geoorloofde sterkte betreffen. En ook zelfs, wanneer de verhoudingen in dit opzicht zooveel mogelijk zijn geregeld, blijft toch nog altijd het gevaar van nerveuse vermoeienis, omdat de patiënt, nu hij weer goed kan hooren, zich te sterk in den stroom van het maatschappelijk leven gaat storten, waarvan hij zich te voren wegens zijn gebrek willens of onwillens afzijdig moest houden [1]).

Een goed gekozen, gewoon electrisch toestel kan bij behoorlijke rantsoeneering groote voldoening geven. De versterking bereikt allicht die van den Hollandschen lepel en den Zwitserschen hoorn. De kodakvormen gaan tot een gemiddelde versterking van 80 maal de holle hand en die met 4 microphonen kunnen goed geregeld 100-voudige versterking geven.

In den jongsten tijd heeft het gebruik van versterkingslampen een algeheele omwenteling op het gebied der hoortoestellen gebracht. Een Deensch ingenieur is in zijn vactuphoon met één lamp voorgegaan, de Marconi-Maatschappij in zijn otophoon met 2 lampen gevolgd. Men kan dan uitgaan van een sterk gedempten microphoon (dus weinig nagalm) en een telefoon gebruiken, welks trilplaat volstrekt niet gestemd behoeft te zijn op de trilplaat van de microphoon. Nu blijft het theoretisch mogelijk, hoewel dit niet altijd is bereikt, elken toon van voorkeur te vermijden en toch over een breed versterkingsgebied te beschikken. De versterking moet uitsluitend op de ingeschoven versterkingslampen met hun batterijen, zelfinducties en capaciteiten berusten. Elke graad van versterking kan dan worden verkregen tot 190 maal toe. Maar terzelfder tijd, dat men het aantal lampen vermeerdert, neemt de zwaarte van het geheel toe. Men is dus

[1]) Eenige verbetering wordt verkregen door in deze toestellen de gewone telefoon met een thermotelefoon (zie beneden) te combineeren, die op de gewone telefoon geschroefd wordt en in zijn as een nauw kanaal heeft, waardoor men luistert. Dientengevolge wordt het grondgeluid minder schel en geeft de thermotelefoon grooter duidelijkheid. Het oorspronkelijk telefoongeluid verzwakt intusschen in zijn geheel hierdoor een weinig en wel ongeveer 25 pCt. Bij een meting zonder eng kanaal werd bijv. een uitslag van 47 schaaldeelen gevonden en onmiddellijk daarna wegens de voorgeschakelde engte 35 schaaldeelen, alles als gemiddelde waarde voor een opneming over de toonladder van a_1 tot e_3 (20 gedakte orgelpijpjes van uit 50 cM. werkend op de microphoon van het toestel, dat afwisselend met en zonder vernauwing gebruikt werd.

in elk geval gedwongen het kistje grooter en steviger te maken en zulk een koffertje is, wil men 190-voudige versterking hebben, vrij zwaar (4.5 K. G.). Ook hebben de telefonen meestal een hoogen weerstand en zijn dus zwaar en groot. Dit alles neemt intusschen niet weg, dat op deze wijze een belangrijke stap in goede richting is gedaan. Jammer slechts, dat zulke toestellen duur zijn en het toezicht van eenig amateur-marconist vereischen.

De ontmoediging, die het toch altijd nog onvoldoende zijn der verschillende pogingen meebrengt, was mij aanleiding te beproeven de thermotelefoon door laag-frequentielampen te versterken en daardoor zijn geluid in het bereik te brengen van eeniszins ernstig dooven. Bij telefonie zonder draad heeft men ter beluistering van de van verre komende gesprekken en concerten, als men een thermotelefoon wil gebruiken, één versterkingslamp meer noodig. Daar de Marconi-Maartschappij haar doel voor de gewone telefoon met 2 versterkingslampen bereikte, heb ik 3 lampen laten aanbrengen en tenslotte naar den lagen weerstand van de thermotelefonen getransformeerd, thermotelefonen van den vorm, waarin zij in den handel voorkomen (fig. 4).

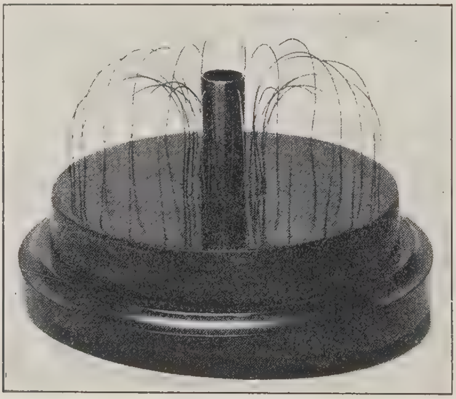


Fig. 4. Vergroot model van het inwendige van het zieltje der thermotelefoon. In het midden bevindt zich een koperen stang, hier doorboord, ten einde de thermotelefoon te kunnen laten dienst doen in samenwerking met een gewone telefoon: het thermotelefoontje wordt dan geschroefd op de opening van de plaat, die men anders tegen de oorschelp drukt.

Zulk een thermotelefoon bestaat uit niet anders dan 32 boogjes van WOLLASTON-draad, 2 μ dk, die in een kring fonteinsgewijze om een in de as geplaatst koperen staafje zijn geplaatst. De cylindrische luchtkamer, die de boogjes omringt, heeft 1 cM. afmeting en in haar plat dak twee fijne gaatjes (1 millimeter wijd). In een ebonieten dopje opgenomen, wordt dit

kamertje in het oor gestoken [1]). Daar het haast geen gewicht heeft, behoeft het niet te worden vastgehouden. Een dun snoer voert den stroom aan, die door de parallel geschakelde boogjes moet gaan en deze verwarmt. Dezelfde stroom passeert ook door de microfoon in geval van de eenvoudige ketens, waarin de huistelefonie de thermotelefonen opneemt, in ons geval door den transformator, waarin zich de 3-voudige versterkte electriciteit van ons toestel beweegt. Bij deze inductieve schakeling is het noodig de thermotelefoon een weinig voor te verwarmen, hetgeen wij in voldoende mate bereiken met een kleine droge batterij van 4 Volt, wier stroom door de secundaire van den eindtransformator en door de thermotelefoonboogjes gaat.

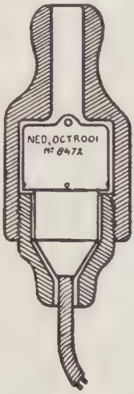


Fig. 5. Thermotelefoon (natuurlijke grootte). Het toestelletje kan worden opengeschroefd, ten einde te worden gereinigd en zoo noodig van een nieuw zieltje (no. 8472) te worden voorzien. Hct zieltje is het wezenlijke van het toestel. De omgeving van eboniet kan desgewenscht nog veel kleiner worden gemaakt.

Om de intensiteit van de thermotelefoon te meten kan men zich niet bedienen van den gewonen fonimeter van ons laboratorium [2]), doch moet een eigen toestel met zeer klein gesloten spiegelkamertje nemen (fig. 6). Verzuimt men dit dan schijnen zich de warmtestooten, die het geluid voortbrengen, te zeer te verbreiden, zoodat zij, bij zwakke regeling, geen invloed op het spiegeltje van RAILEIGH uitoefenen. In het gesloten kamertje gaat echter alles uitstekend [3]). Een microscoop er voor geplaatst, stelt in staat den afstand tusschen spiegeltje en de puntvormige geluidsbron te meten, waarvan de gevoeligheid afhangt.

Wij hebben de intensiteit van ons toestel met de 3 versterkingslampen door gloeistroomregeling of met behulp van een paar graphietweerstanden, naast de lampen, zóó geregeld, dat de mate van ge-

---

[1]) Bij patiënten met otorrhoe of doorbraak van het trommelvlies is dit niet geoorloofd. Dan wordt het kamertje in een ebonieten plaatje geschroefd, dat tegen de oorschelp wordt gedrukt. Dan moet het geheel door een beugel worden vastgehouden (zie later).

[2]) *Zeitschrift f. Physiol. der Sinnesorgane* Bb. 54 bldz. 79 ook vroeger dit *Tijdschr.* 1912, II. bldz. 1101.

[3]) Het nieuwe toestel werd evenals vroegere met groote kunstvaardigheid door den chef-instrumentmaker P. Stellema samengesteld.

luidsversterking, ongeveer gelijk wordt aan die van den verbeterden lepel van GUYE, resp. SIEBENMANN. De toonladder van SCHIEGELOW doorloopend, kregen wij dan gemiddeld 33 maal versterking vergeleken met de holle hand (lepel en hoorn geven het geluid gemiddeld 27 maal versterkt) en dit met groote gelijkmatigheid. Een bepaalde patiënt, een bejaard geleerde, verstond de getallen van een logarithmentafel met de 3 toestellen die wij onderling vergeleken (lepel,

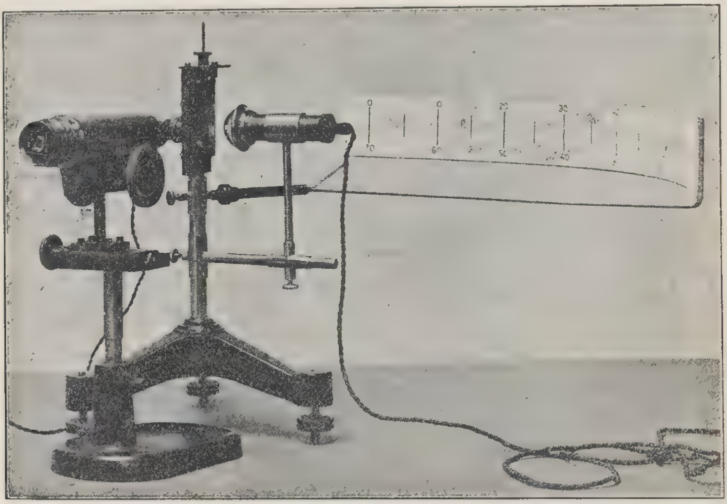


Fig. 6. Fonimeter met kleine spiegelkamer. Beginsel van RAYLEICH; in den toegang van de afmetingen van de gehoorgang kan het zieltje van een thermotelefoon tot vlak bij het spiegeltje worden geschoven; verlichtingslamp en schaal; kijker ter aflezing van den afstand tusschen spiegeltje en de opening (1 of 2 mM. middellijn), waartegen de thermotelefoon aanschuift.

hoorn, 3 lampen-toestel met thermotelefonen) even goed. De toestellen konden voor hem als volkomen gelijkwaardig gelden. Andere patiënten verlangden een sterker geluid, wat gemakkelijk te verkrijgen is door de lekweerstanden iets te vergrooten. Het doelmatigst is deze weerstanden zóó te regelen, dat de patiënt het stadsrumoer, dat hij normaliter niet waarneemt, juist gaat opmerken. Normale personen worden dan, wanneer zij aan het toestel luisteren door dit rumoer sterk gehinderd, maar den patiënt deert het niet, daar het *versterkte* straatrumoer voor hem juist beneden den drempel blijft.

Voorloopig hebben wij de versterking nog geheel gelijkmatig door de toonladder aangebracht, doch het zal zaak zijn ter voldocning aan de indi-

vidueele behoefte der patiënten op middelen te zinnen, om òf de discant òf de bas te bevoorrechten. Gelukkig kon de mogelijkheid hiervan worden vastgesteld.

De gevoelighetd voor tonen kan aan verschillende deelen van de toonladder worden aangepast:

1º. door de draaddikte van de thermotelefoon; hoe dunner de draad, des te hooger wordt het gebied, waartoe het geluid met voldoende intensiteit kan worden opgevoerd;

2º. door de wijdte van de openingen in de luchtkamer van de thermotelefoon; hoe wijder de openingen, des te hooger de resonance-toon van de luchtkamer;

3º. door bijschakeling van een condensator naast de versterkingslampen; waardoor bij opdrijving van de versterking de lage tonen bevoorrecht worden.

Aan ons toestel hebben wij sub 3 onmiddellijk veranderbaar gemaakt. Sub 1 en 2 moeten voor elken patiënt met oordeel gekozen worden. Wanneer men de handelsthermotelefoon gebruikt, is echter sub 1 door het fabrieksmodel vastgelegd.

Het voordeel van het nieuwe toestel is natuurlijk:

1º. dat men de telefoontjes niet behoeft vast te houden, in vergadering of bureau de handen dus vrij heeft om te schrijven, en de arm in gehoorzaal of opera niet moe wordt;

2º. dat het geluid altijd binnen de perken blijft en nooit een plotseling schel geluid doet opschrikken en nadeel toebrengt (de thermotelefoon is niet in staat geweldige geluidmassa's te geven [1])).

Het komt er echter op aan het toestel nu ook een draagbaren en niet opzichtigen vorm te geven. De hoogspannings-batterij en de transformatoren hebben dezelfde zwaarte als in het geval van het Marconitoestel, die in een city-bag is geborgen, d.w.z. 4.5 K.G. Ik heb voor ons laboratorium-toestel een actentasch gekozen van 40 $\times$ 27 $\times$ 5 c.M., welke in de opera ook voor een muziektasch kan doorgaan [2]). Het heeft in waarden denzelfden versterkingsgraad als de verbeterde Hollandsche lepel, resp. de Zwitsersche hoorn, d.w.z. omstreeks dertig maal de versterking, die de holle-hand achter het oor geeft. Doeltreffend is het toestel nog voor sclerose-patiënten, wier gehoorscherpte is gedaald tot 10 c.M. fluisterwoorden en 1 meter luid.

---

[1]) Wanneer onverwachts een geweldig sterke electrische stoot door den transformator mocht gaan, slaan de boogjes door, de telefoon is zelf beveiliger; zij offert zich op voor den patiënt. Een nieuw zieltje, dat weinig kost, moet worden ingezet.

[2]) De vervaardiging van dit toestel is op uitstekende wijze door den instrumentmaker H. Schuyff uitgevoerd.

Men legt na het binnenkomen en plaatsnemen de tasch naast zich neer, steekt de telefoontjes in het oor, drukt een contact in en luistert (fig. 7). Ter wille van het dreigen van *psychische* vermoeienis zullen de patiënten ook hier een rantsoeneering hebben toe te passen, hetgeen tevens aan de 3 batterijen ten goede komt. Wij brachten daarom een schuifje aan, dat alle contacten tegelijk sluit of verbreekt.

Fig. 7. Hoortoestel met thermofelefonen in den vorm van een actentasch. De actentasch bevat drie versterkingslampen, microphoon en batterijen. De waarnemer schrijft onder dictee getallen uit een logarithmentafel of uit een telefoonboek.

Om in een vergadering zeker te zijn, dat men nooit voor uitgewerkte batterijen zal komen te staan, laat men onder fafel een accumulator gereed zetten. Met een bijzondere stop kan men die, zoo noodig in de plaats van de 2 kleine batterijen van de tasch brengen. De hoogspanningsbatterij blijft hier buiten. Die geeft aan de tralie enkel een voortdurende spanning, geen stroom, en kan dus wel een jaar mee.

Het boven afgebeelde toestel, dat wij in de werkplaats van het laboratorium voor de universiteits-verzameling lieten vervaardigen, moet, wil een patiënt het beproeven, voor dezen opzettelijk worden ingesteld. Immers iedere patiënt heeft zijn eigen verlangens, afgezien van bas en discant. De een wil veel, de ander weinig geluid. Hij, die paracusis Willisiana heeft, wenscht, dat er eenig rumoer in de tele-

foontjes zij, terwijl een ander juist door een achtergrond van geluid gestoord wordt. Sommigen worden zeer door een doorklinken gehinderd. Dan zal men niet meer geluid mogen geven dan strikt noodig is, m.a.w. het toestel kan alleen voor de nabijheid gebruikt worden. Anderen hindert het doorklinken veel minder en dan kan men de versterking hooger opvoeren, hetgeen de mogelijkheid opent ook van verre te hooren. Het volmaakst geschiedt dit, alles, wanneer de patiënt zelf kan regelen. Rustige en technisch eenigzins ontwikkelde patiënten kunnen de daartoe strekkende handgrepen zelf uitvoeren, terwijl de actentasch ongeopend blijft, maar nerveuse en technisch onervarenen behoeven onze hulp. In het laatste geval begint men het volle geluid zóóveel te verzwakken, dat, wanneer niet gesproken wordt, het verwijderde straatrumoer door den patiënt niet (spoedig afgeleide patiënten), of eenigermate (paracusis Willisiana-patiënten) gehoord wordt. Daarbij moet de actentasch rustig blijven liggen, opdat de microphoon niet door mechanische schokken in trilling geraakt. Nadat alle voorzorgsmaatregelen zijn in acht genomen, kunnen de proeven met woorden, uit verschillenden afstand gesproken, beginnen. Men moet intusschen niet meenen, dat men in een enkele zitting het juiste zal hebben getroffen. De patiënt wordt spoedig moede en kan in vermoeiden toestand geen goede aanwijzingen meer geven. De proeven ter regeling van het toestel, moeten dus meestal over verschillende zittingen worden verdeeld.

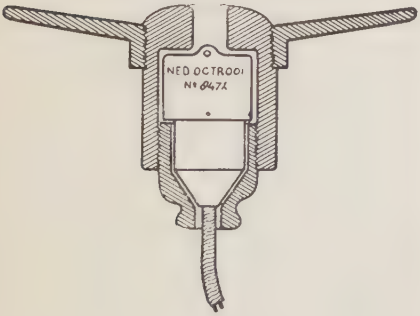


Fig. 8. Thermotelefoon ten dienste van personen met open trommelvlies; het toestelletje wordt niet in de gehoorgang geschoven. doch tegen de oorschelp gedrukt.

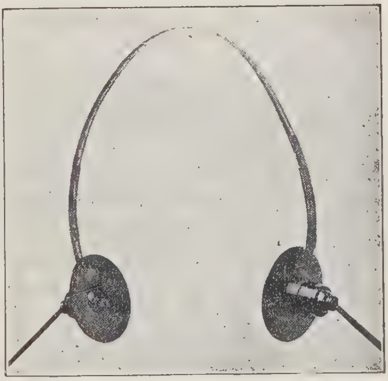


Fig. 9. Thermotelefonen aan een beugel, die over het hoofd wordt gedragen; in plaats van 2 draden kan ook één van de kruin uit genomen worden.

Ook op allerlei kleinigheden dient gelet. Zoo de lengte der snoeren en de dikte van het dopje van de thermotelephonen, dat bij de wijdte van de individueele gehoorgang moet passen. Alleen zoo kunnen de telephonen geheel ongedwongen worden losgelaten. Mocht een bestaande of vroegere otorrhoe het in het oor nemen van de thermotelephoon ongewenscht maken, dan wordt zij in een ebonietplaat opgenomen, die tegen de oorschelpen drukt. Een veerende, over het hoofd gaande beugel, in den trant van die, welke de marconist gebruikt, maar veel lichter, omdat de telephonen licht zijn, heeft dan het vasthouden overbodig te maken (fig. 9). Deze laatste bijzonderheid is voor de patiënten een gewichtige zaak, waarvoor zij zich groote opofferingen getroosten.

Met onze 3 versterkingslampen kan de geluidsterkte ook in een thermotelefoon reeds vrij hoog (30 maal) worden opgevoerd, maar dooven van hoogen graad blijven begrijpelijkerwijze op die wijze toch onvoldaan. De gewone telefonen der draadlooze telefonie geven meer (tot 103 maal toe); het bezwaar, dat ik tegen deze overigens bewonderenswaardige toestellen heb, de noodzakelijkheid van het vasthouden daargelaten, is het onverzwakte, soms schetterend klinkende geluid, dat plotseling van buiten komende geluiden of een slag op de tafel geven en voor het oor noodlottig kunnen worden. Van een geneeskundig standpunt geef ik daarom aan de acustisch onschuldige, zij het ook zwakkere thermotelefoon de voorkeur.

Tenslotte hebben wij ons de vraag voor te leggen, voor welke graden van hardhoorigheid de toestellen met lampversterking in aanmerking komen. Daarbij willen wij de maatschappelijke beperking, de kostbaarheid en het technisch inzicht, dat noodig is om ze in goeden staat te houden, niet te zeer op den voorgrond brengen. Wat heden slechts voor enkelen toegankelijk is, kan gelijk zooveel reeds, later gemeengoed worden. Doch van blijvende beteekenis zijn de acustische grenzen, welke eenerzijds door de ziektegevallen, anderzijds door de eigenaardigheden van het toestel worden bepaald.

Lichtelijk dooven zullen door de zwaarte der toestellen worden afgeschrikt, hoewel deze voor commissie-vergaderingen geen moeilijkheid oplevert, omdat men dan de city-bag (Marconi) of de actentasch (thermotelefonen) naast zich legt.

Matig hardhoorigen vormen de rubriek, waartoe de thermotelefoon met 3-voudige lampversterking zich wendt. Wanneer sclerose-patiënten echter het gehoor voor de otiatrische stemvork c_2 verloren hebben, wanneer dus naast de volledige basdoofheid zich een volledige doofheid voor de lage discant bestaat, is geenerlei nut meer te verwachten.

Omgekeerd zal het toestel bij presbyacusis gravior, welke vorderingen maakt, zoodat het viergestreept octaaf ernstig wordt aangetast, nog lang dienst kunnen doen.

Haast onbegrensd worden de mogelijkheden, die met stationaire toestellen te bereiken zijn. Ook hierbij zal men van geneeskundig gezichtspunt het gebruik van de thermotelefonen moeten aanbevelen. Zij vereischen wel 1 of 2 lampen meer, maar het gevaar van plotseling oorverdoovend geluid is er door weggenomen, hetgeen — gelijk reeds herhaaldelijk opgemerkt — voor den oorarts een groote geruststelling is, die maakt, dat hij gemakkelijker dan tot dusver tot de aanbeveling van een electrisch toestel kan overgaan.

SAMENVATTING.

1. Voor kleine beurzen zijn onder de hoortoestellen op dit oogenblik de lepel van GUYE en de hoorn van SIEBENMANN het meest aanbevelenswaardig. Zij zijn in staat een versterking van het geluid te geven, welke overeenkomt met 30 maal die van de holle hand achter het oor.

2. Onder het elegante publiek zijn hoorns niet in eer. Toegevend aan het verlangen van de patiënten kan men gewone electrische toestellen aanraden, mits goed gekozen en onder rantsoeneering.

3. Dezelfde versterking is te bereiken met de thermo-telefoon, mits 3 laag-frequentie-lampen worden aangewend. Zulk een toestel is van een geneeskundig standpunt uit bijzonder aanbevelenswaard, daar er geen al te heftige geluiden door kunnen worden overgebracht, die plotseling opkomend het oor van den patiënt zouden kunnen schaden. Het toestel is helaas kostbaar en moeilijk te onderhouden.

4. Bij een individueel geval, past een bepaald hoortoestel.

5. Bij het gebruik van elk toestel, welk ook, is rantsoeneering (bijv. 5 min. gebruik, 10 min. rust; 15 min. gebruik, een uur rust) geboden.

Juni 1924.

LA RELATION ENTRE LE RAYONNEMENT RADIOACTIF ET LES PROPRIÉTÉS FONDAMENTALES DU CŒUR [1]).

PAR

J. B. ZWAARDEMAKER.

I. Automatisme.

Les recherches faites à Utrecht depuis 1916 (1) ont fait découvrir deux lois:

1°. la loi du remplacement radioactif;

2°. la loi de l'antagonisme radiophysiologique.

La première concerne le fait que le rayonnement bêta du potassium peut être remplacé par n'importe quel autre rayonnement corpusculaire, pourvu que la quantité totale d'énergie cinétique corresponde à peu près à celle que l'on trouve en évaluant l'énergie cinétique du rayonnement bêta du potassium. En substituant l'un à l'autre des éléments lourds on peut même satisfaire rigoureusement à la radioéquivalence [2]).

La deuxième loi découle du fait que deux liquides qui, pris séparément, peuvent remplacer le sang, sont inactifs lorsqu'on les prend ensemble, quand ils diffèrent par le caractère de leur rayonnement. Les rayonnements alpha et bêta sont antagonistes. Il est possible de composer des mélanges d'équilibre, obtenus en mélangeant deux espèces de rayonnements physiologiquement actifs par eux-mêmes, et avec lesquels le cœur s'arrête tout à fait. Ajoute-t-on à un pareil cœur une petite quantité de rayonnement de l'une ou l' autre espèce, le cœur se remet à battre. La quantité de rayonnement ajoutée peut même être si faible que par elle-même elle serait tout à fait inactive.

Dans la plupart des recherches faites jusqu'ici ce sont des automatismes qui ont été étudiés. On a trouvé que les contractions rythmiques spontanées du cœur, de l'intestin, de l'oesophage et de l'utérus sont tous soumis à l'influence des rayonnements radioactifs. La question de savoir si l'origine des mouvements doit être cherchée dans le muscle ou dans le nerf n'était pas considérée. Dans ma thèse de doctorat (2)

---

[1]) Extrait der Arch. Neerl. de Physiol. t. 8 p. 414, 1923.

[2]) Des substituants alpha et bêta ne sont pas rigoureusement équivalents on doit prendre 5 fois plus d'un radiateur alpha que d'un radiateur bêta.

j'ai fait une tentative pour la mettre à l'ordre du jour en examinant, entre autres, séparément les quatre propriétés qu'ENGELMANN reconnaît au cœur durant son fonctionnement normal (3). Pour pouvoir subsister indéfiniment, sans trouble, l'automatisme, le pouvoir conducteur et peu-être aussi le tonus contractile de LANGELAAN ont besoin d'une certaine mesure de rayonnement radioactif. La manifes-

Fig. 1.

Cœur de Pétromyzon in situ; suspension du ventricule. Perfusion par 20 mgr. *KCl*. Dose trop faible et par conséquent fonctionnement irrégulier du cœur, e.a. inconstance de l'oreillette, seule visible sur le tracé. Temps en 10 sec.

tation d'énergie et le tonus plastique restent en dehors de cette influence. Au sujet de l'excitabilité et de l'action du nerf vague les recherches sont poursuivies.

Pour étudier l'automatisme je choisis *Petromyzon fluviatilis* comme animal d'épreuve. C'est un poisson de l'ordre des cyclostomes; il appartient donc à la classe inférieure des vertébrés; c'est d'ailleurs un des premiers animaux chez lesquels on recontre un organe comparable au cœur des mammifères.

Dans mes expériences je laissais le cœur en place. Ce cœur se compose d'un sinus, d'une oreillette, d'un ventricule et d'un conus arteriosus. Je ne faisais pas attention à la partie dite portale du cœur. Le péricarde cartilagineux fut enlevé et le cœur fut perfusé à partir de la veine cave de droite. Les autres vaisseaux afférents furent ligaturés autant que possible (pour d'autres détails techniques je renvoie à ma thèse (2)). Le liquide fondamental avec lequel j'ai expérimenté se composait de 6 gr. $NaCl$, 200 mgr. $CaCl_2$ (6 aq.), 200 mgr. $NaHCO_3$ par litre d'eau ordinaire. A ce liquide j'ajoutais à volonté KCl, $UO_2(NO_3)_2$, $Th(NO_3)_4$ ou de l'émanation de radium. Je veillais à ce que les liquides ne prissent pas encore, après de pareilles additions, une couleur rouge au rouge neutre (pH = 7,4).

Lorsqu'on fait circuler dans le cœur un liquide exempt de potassium,

le tissu perd du potassium (4). CLARK non seulement confirme ce fait, mais montra en outre que tel est le cas dans une très forte mesure (5). Une partie du potassium contenu dans le corps est lié très solidement à la cellule et est distingué comme potassium non diffusible du potassium plus mobile, ou diffusible. VAN GULIK (6) montra que même dans un régime d'alimentation pauvre en potassium une partie de cet élément est retenue énergiquement par le tissu. Mais, que le potassium soit mobile ou fixe, toujours il émet des rayons bêta. Voilà pourquoi, en considérant les résultats de la radio-physiologie, on doit toujours tenir compte du rayonnement du dépôt.

Lorsqu'on perfuse un cœur au moyen d'un liquide exempt de potassium, il y a au bout de quelque temps un déficit de rayonnement radioactif (chez le cœur in situ cela ne se produit qu'au bout d'un temps assez long, 2 à 3 heures). Par là le cœur s'arrête parfois soudainement. D'autres fois (fig 1) l'arrêt est précédé de périodes d'action cardiaque irrégulière, systoles supplémentaires, formation de groupes, phénomènes de block, inconstance de l'oreillette. Une fois que l'arrêt s'est produit on peut ranimer les pulsations en ajoutant KCl au liquide de perfusion. Pendant l'arrêt par manque de potassium il n'y a pas non plus de courants d'action dans le cœur, contrairement à la perduration de l'électrogramme dans le cas d'arrêt par manque de calcium [1]).

La plus petite dose capable de ressusciter l'automatisme est appelée la dose minimum. Pour le potassium cette dose est de 10 à 30 mgr. L'action du dépôt de potassium, augmentée du rayonnement de la dose minimum, est tout juste capable d'entretenir l'automatisme et de le faire se manifester. A la dose minimum est opposée la dose maximum. Dépasse-t-on celle-ci, la contraction et le phénomène électrique cessent par un excès de rayonnement. Dans le cas de Pétromyzon cette dose maximum est relativement élevée: 600 à 1000 mgr. KCl par litre, parfois même plus: 1500—1600 mgr. Entre les doses maximum et minimum se trouvent les quantités qui entretiennent régulièrement les battements du cœur de Pétromyzon. La fréquence avec laquelle les pulsations se succèdent varie avec la dose, la température restant constante. En examinant systématiquement l'influence de la dose de potassium on constate que près du minimum la fréquence varie peu, mais qu'immédiatement au-dessus il y a une zone dans laquelle la fréquence

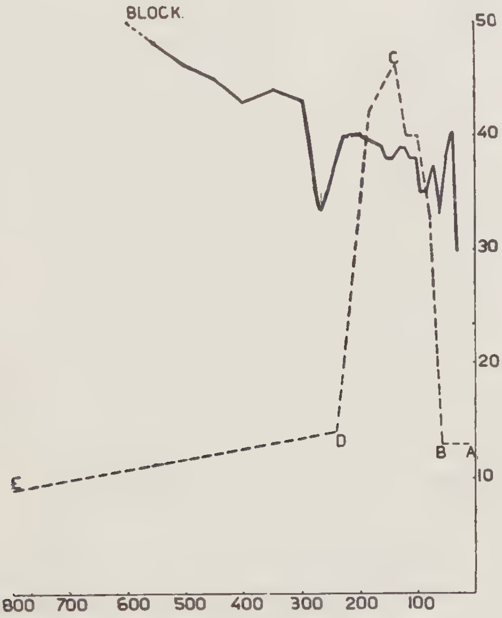
---

[1]) L'arrêt n'existe que pour la contraction en masse (Fano, Noyons, Koch et Rosenheim, Mines, Jolles (7), ainsi que van der Willigen dans une étude qui n'est pas encore publiée). Arbeiter, à l'aide de l'„inscripteur à corde" put enregistrer une permanence de très faibles mouvements, jusqu'à la disparation de ceux-ci avec l'électrocardiogramme.

augmente d'abord assez rapidement, pour descendre ensuite, après avoir atteint un certain optimum, à un rythme qui ne diminue plus beaucoup dans la suite.

Dans la représentation graphique de la fig. 2 j'ai porté dans le sens vertical la dose de potassium, dans le sens horizontal le nombre de pulsations du cœur par unité de temps. La ligne pointillée se rapporte au cœur de l'anguille, la ligne pleine au cœur de Pétromyzon. Le nombre de pulsations par minute et aussi l'amplitude sont notablement

Fig. 2.



Courbe de fréquence.

En abscisses nombre de pulsations par minute.
En ordonnées nombre de mgr. *KCl.* p.l. de Ringer exempt de *K.*
Le trait pointillé à rapport au cœur d'anguille.
Le trait plein a rapport au cœur de Pétromyzon.
N.B. Afin de réunir les lignes en une seule figure on n'a pas pris les mêmes unités des temps pour les deux animaux, parce que les fréquences des pulsations sont très différentes à température ordinaire (plus grande pour Pétromyzon).

plus grands chez le Pétromyzon que chez l'anguille. Même à 4° il y a encore un battement très rapide du cœur. Près de l'optimum de la frèquence il y parfois des troubles dans la conduction (voir fig. 2, où le block atrio-ventriculaire se produit à 550 mgr.). Parfois une forte

inotropie négative d'origine encore inconnue rend impossible de poursuivre les expériences. Peut-être cela tient-il à l'influence negativement inotrope que le potassium exerce, selon BOEHM (8), sur le cœur pulsant. ZEEHUISEN (9) a pu supprimer l'influence d'un changement de dose du potassium sur la fréquence en élevant ou en abaissant la température. Inversement, il put annuler par une variation de la dose de potassium l'influence de la température sur la fréquence. Mais à côté de l'influence du rayonnement radioactif et de celle de la température il y en a d'autres encore que régissent la fréquence. La nature de ces influences est encore totalement inconnue jusqu'ici.

L'action exercée par le rayonnement sur une cellule donnée est déterminée par l'énergie du dépôt de potassium et la grandeur de la surface qui est exposée à l'influence du liquide de perfusion ou du milieu interne de la cellule. Si l'on admet que toutes les cellules du cœur ont une même teneur en potassium, lorsqu'elles sont baignées d'un même liquide, dans les mêmes conditions de température, de pression et de saturation d'oxygène, il faut que les cellules présentant la surface relativement la plus grande subissent aussi l'influence la plus forte du rayonnement venant du liquide. Or ce sont les cellules les plus petites qui sont dans ce cas; on trouve celles-ci dans le sinus, et c'est peut-être à cause de cela que le sinus est considéré comme l',,entraîneur".

Outre sa radioactivité bêta le potassium a encore un grand nombre d'autres propriétés, chimiques et physiques, qui sont également importantes pour la vie. Dans ces propriétés il ne pourra être remplacé que par des éléments physiquement et chimiquement identiques. En chimie de pareils éléments sont connus sous le nom d'isotopes. Ils prennent naissance à partir d'une substance radioactive par le fait que le noyau émet une particule et perd ainsi de son poids. Toutefois, une grande partie des propriétés physiques et chimiques de la matière ne sont pas liées au noyau, mais aux électrons, qui circulent autour du noyau suivant des trajectoires fixes. Celles-ci restent les mêmes, quelles que soient les pertes subies par le noyau, à conditions que la somme algébrique des charges, à résidu positif, reste la même. Les isotopes ne diffèrent donc pas par leur propriétés, mais uniquement par leur poids atomique (10). De l'existence d'isotopes radioactifs SODDY avait conclu à la possibilité de l'existence d'isotopes non radioactifs. Dans l'ouvrage de F. W. ASTON, ,,Isotopes", on trouve la confirmation de cette supposition: ,,The same algebraïc sum of the positive and negative charges in the nucleus when the arithmetical sum is different gives what I call ,,isotopes" or ,,isotopic elements", because they occupy the same place in the periodic table. They are chemically

identical, and save only as regard the relative few physical properties which depend upon atomic mass directly; physical identical also". (Citation de SODDY dans ASTON) (11).

Le potassium est un mélange de deux isotopes, dont les poids atomiques sont 39 et 41 (12); leur nombre atomique commun est 19. A la p. 117 de son livre ASTON dit: „The lighter elements are definitely not radioactive. The radioactivity of potassium and rubidium is exceedingly small and its nature doubtfull; in any case it is best ascribed to minute vestiges of radioactive isotopes, not to feeble radioactivity of the main constituents".

Au n°. 40 s'arrête la règle de VAN DEN BROEK, d'après laquelle le nombre atomique est égal à la moitié du poids atomique: 19 est moins que la moitié de 40. Ici commence donc la condensation du noyau. Si l'on place ici la limite supérieure des métaux légers, on pourrait se figurer que 41 est radioactif, sans être en désaccord avec la première phrase de la citation. Si on ne le fait pas et si on cherche quelle peut bien être la substance radioactive qui est isotope du potassium, l'attention se porte immédiatement sur la place encore libre dans le système périodique, qui devrait être occupée par la substance à numéro atomique 87. Ce pourrait être cette substance apparentée qui rendrait radioactifs le potassium, le rubidium (et le césium?) Ce ne serait pourtant pas là un isotope dans le sens strict du mot. On ne comprendrait pas d'ailleurs pourquoi les rayons provenant de ces éléments auraient des pouvoirs de pénétration différents.

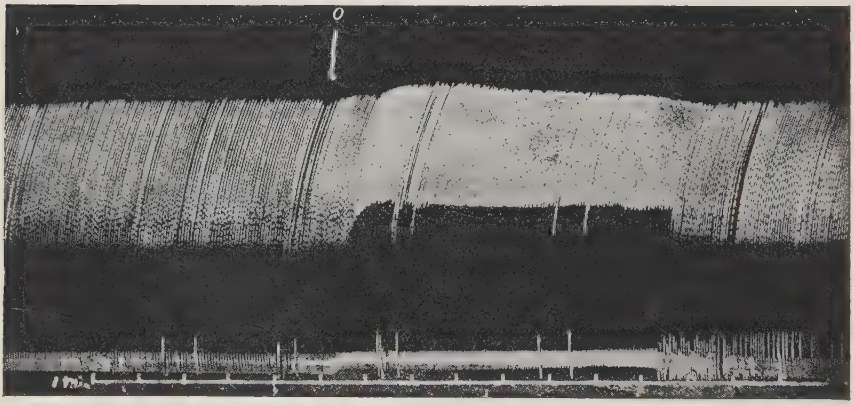
Il est impossible jusqu'ici de séparer les deux isotopes du potassium; l'étude des propriétés non radioactives du potassium, indépendamment du rayonnement bêta, reste donc provisoirement une illusion. Le césium et le rubidium sont de très proches parents du potassium et sont capables de prendre sa place dans l'économie du muscle (13). Les préparations commerciales de tous deux sont radioactives. Mais le césium peut être privé en grande partie de cette radioactivité en produisant dans des solutions de sels des précipités de $Fe\ OH_2$, $Cu\ S$ et $Ba\ O_2$. On obtient de cette manière un produit qui n'est pas radioactif (14) et dont des quantités équimoléculaires seraient capables de compenser le défaut de potassium dans le cas d'une perfusion au moyen d'un liquide sans potassium, sans exercer elles-mêmes la moindre action par rayonnement. Jusqu'à present un pareil liquide de perfusion, seul ou en combinaison avec un rayonnement externe, n'a pas encore été appliqué.

En remplaçant dans le liquide de S. RINGER le potassium par un métal lourd il est impossible de réaliser complètement les conditions normales; il reste toujours une grande différence entre les poids atomi-

ques aussi bien qu'entre les valences, et les affinités sont tout autres. Aussi n'ai-je pas, dans mes expériences, cherché à obtenir des liquides capables de garder l'organe dans de bonnes conditions pendant un jour; mon but était plus modeste et devait l'être. Je n'avais qu'à examiner jusqu'à quel point le potassium, comme condition d'automatisme, peut être remplacé par d'autres substances radioactives. La condition posée par CLARK (loc. cit.) qu'un liquide de substitution doit laisser battre le cœur pendant plus de 24 heures sans trouble, c'est à dire sans qu'il se produise des changements dans l'électrocardiogramme, peut—et doit—pour cette raison être abandonnée.

L'uranium en quantité de 1 mgr. seulement par kg. de poids de l'animal est mortel pour le lapin (15). Remplace-t-on le potassium par l'urane dans le liquide de perfusion, on n'enlève pas seulement du potassium aux tissus, avec cette conséquence que des affinités déterminées dans le métabolisme de la cellule ne sont plus satisfaites, mais on administre en même temps au cœur un violent poison des tissus.

Fig. 3.



Cœur de Pétromyzon in sita. Temp. 7^0. Suspension double, ventricule au dessus, oreilette au dessous. Avec 25 mgr. *KCl.* p.l. le cœur bat assez irrégulièrement. Quelques systoles supplémentaires portant de l'oreillette, suivies d'une pause compensatoire. En 0 commence la circulation de Ringer sans potassium; au bout de 1 min. environ s'observe une accélération nette. Le lieu des points les plus bas des courbes monte graduellement, mais retombe au niveau primitif par les pauses compensatoires après les systoles supplémentaires. Ce n'est donc pas un tonus qui s'est manifesté, mais une durée plus longue des diastoles, qui ne peuvent devenir complètes que durant les pauses. Pour l'oreillette les systoles supplémentaires sont accompagnées d'une inotropie positive. Temps en min.

Néanmoins, en dose convenable, en doses de 10 à 30 mgr. de nitrate d'uranyle par litre, par exemple, l'urane est capable de remplacer pendant des heures le rayonnement du potassium du liquide de Ringer. La dose minimum d'urane est de 5 à 20 mgr. p. l. La valeur équi-radioactive de la dose minimum de potassium est beaucoup plus faible. Il en est de même, bien qu'à un moindre degré, pour toutes les doses plus élevées. Je m'explique ceci par l'intensité du dépôt de potassium, qui doit d'abord être annulée et dont le rayonnement doit être remplacé ensuite. Mes tentatives pour calculer à partir de là la grandeur du dépôt durent être abandonnées par la mort des animaux soumis à l'épreuve, après la période du frai. La même cause obligea LANGERHANS à laisser inachevé son travail intéressant sur l'anatomie de *Petromyzon Planeri* (16). La dose maximum de nitrate d'uranyle atteint dans beaucoup de cas 50 mgr. par litre. Je n'ai pas pu la déterminer exactement dans ces cas parce qu'à des concentrations plus élevées encore il se forme dans le liquide de Ringer un précipité qui rend inutile toute addition ultérieure. Un même inconvénient, mais dans une mesure plus forte encore, se fait sentir lorsqu'on opère sur le thorium. Celui-ci, à doses de 20 à 40 mgr. de nitrate de thorium p. l. par exemple, entretient parfaitement les battements d'un cœur de Pétromyzon. D'un intérêt théorique plus grand, mais d'une application technique plus difficile, sont les remplacements du potassium par l'émanation du radium (17). Ce gaz se compose d'atomes qui ont comme anneau extérieur une rangée d'électrons complètement fermée et ne disposant pour cette raison d'aucune affinité libre (18), Le seul caractère qu'il ait en commun avec le potassium est le rayonnement [1]). Dans mes expériences je ne disposais que de 100 unités Mache par 24 heures, mais dans plusieurs cas cela suffisait pour faire apparaître l'automatisme Celui-ci ne différait à aucun point de vue de la fonction normale.

Lorsqu'on change rapidement de liquide de perfusion, il arrive parfois qu'on ne constate aucun changement, dans d'autres cas on observe des phénomènes de transition. Ceux-ci sont surtout prononcés chez Pétromyzon. Si l'on passe d'un liquide de perfusion convenable, contenant du potassium, à une solution de Ringer exempte de potassium, on voit très souvent une augmentation de fréquence, qui se développe très rapidement. Celle-ci se produit à 4° aussi bien qu'à température ordinaire. L'addition de nitrate d'uranyle, de nitrate de thorium, ou d'émanation du radium n'a pas d'influence. Ni le chlorure d'ammonium, ni l'élévation de la teneur en calcium du liquide à potassium

---

[1]) L'émanation est un radiateur alpha, le potassium un radiateur béta.

n'ont la moindre action. L'accélération se manifeste aussi lorsque la différence de composition des deux liquides consécutifs n'est que de 25 à 40 mgr. de chlorure de potassium. L'accélération ne se produit pas dans le passage d'un liquide à urane, thorium, émanation ou ammonium à une solution de Ringer sans potassium. Il semble donc bien que ce soit la brusque soustraction de potassium qui produit cette accélération. Cette augmentation de fréquence n'est que passagère; au bout de 1,2 à 5 minutes elle fait place au rythme propre au liquide agissant.

J'ai essayé d'annuler cette accélération par l'ergotamine. On sait que cet alcaloïde paralyse le nerf accélérateur [1]). A 100 cm.³ de Ringer privé de potassium j'ai ajouté 1 cm.³ d'ergotamine. En passant de 25 *KCl* à ce liquide j'observais la même accélération qu'avec le liquide sans potassium seul. Pensant que je n'avais peut-être pas obtenu d'effet sur l'accélérateur, j'ai répété l'expérience, mais en ajoutant 1 cm.³ d'ergotamine dans les derniers 10 cm.³ de Ringer sans potassium qui circulaient dans le cœur (canule de Symes). J'observai immédiatement une accélération accompagnée d'une inotropie négative. Je fournis maintenant au cœur du Ringer sans potassium et dans ce cas-là aussi je constatai une accélération passagère.

L'addition de choline ou d'adrénaline ne modifia pas le phénomène.

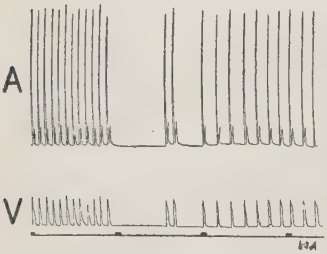


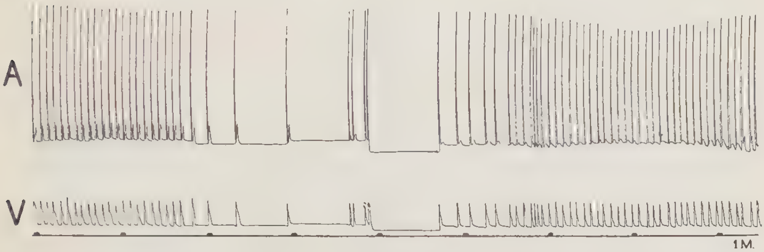
Fig. 4*a*.
Paradoxe K ⟶ Em.
Cœur de Pétromyzon; 50 mgr. de chlorure de potassium par litre; 20 coups avant le commencement de la figure le chlorure de potassium avait été remplacé par 100 unités Mache d'émanation du radium.
La courbe supérieure se rapporte à l'oreillette, l'inférieure au ventricule, suspendus tous deux. Temps en minutes.

Le pendant de ces accélérations est le paradoxe non radioactif de Libbrecht (19). Quand on part d'un liquide exempt de potassium et qu'on remplace celui-ci par un liquide contenant par exemple 100 mgr. de chlorure de potassium, on observe assez régulièrement chez Pétromyzon un arrêt de toutes les parties du cœur, avec absence absolue de tout phénomène électrique. On voit la même chose lorsqu'on passe à un liquide contenant p. ex. 40 mgr. de chlorure d'ammonium. En rendant les différences moins grandes, en passant, p. ex. de 0 à 25 *KCl*, on peut éviter l'arrêt complet, mais on observe alors souvent un

[1]) Kolm et Pick, Plüger's Archiv., **189**, 141, 1921.

ralentissement. Il semble que l'organe doit d'abord s'adapter au nouvel état. L'explication des phénomènes décrits ne peut pas être cherchée dans le rayonnement radioactif. Pourtant, ces phénomènes ont pour la radiophysiologie une importance pratique. Ils indiquent

Fig. 4*b*.



Paradoxe Em ⟶ K.

Suite de la fig. 1*a*. Au moment de la cinquième pulsation on a recommencé la perfusion au liquide de Ringer contenant 40 mgr. de chlorure de potassium. Temps en min.

comment, dans le passage d'une solution à radiations alpha et exempte de potassium à un liquide contenant du potassium il peut se produire des arrêts qui ne reposent pas sur un antagonisme radiophysiologique. Il en est autrement dans les passage de liquide de Ringer à potassium à un liquide de perfusion émettant des rayons alpha. Dans ce

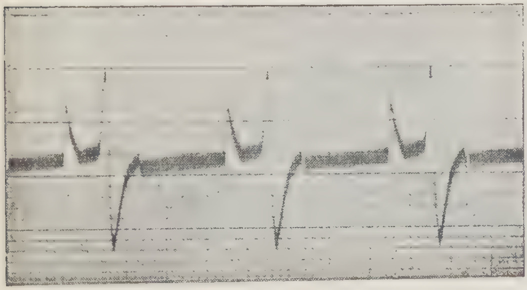


Fig. 5.

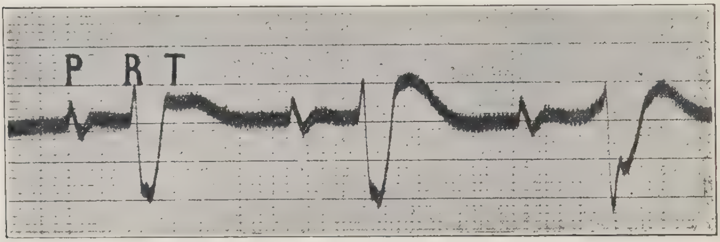
Electrocardiogramme alpha de *Petromyzon fluviatilis*. Perfusion pendant 10 minutes au Ringer à urane (10 mgr. $UO_2\ (NO_3)_2$ pl.). Corde du galvanométre en platine $2^1/_2\ \mu$ 9500 Ω; sensibilité 23 mm. p. millivolt. Temps en $^1/_{20}$ sec.

cas on devrait s'attendre, d'après ce qui précède, à une accélération et non à un arrêt. Or on observe parfois les deux. L'arrêt est alors une manifestation de l'antagonisme entre les rayonnements alpha et bêta, l'accélération le résultat de l'enlèvement de potassium.

Les arrêts paradoxaux ne sont évidemment jamais par eux-mêmes une preuve d'antagonisme radioactif. Une preuve rigoureuse de cet

antagonisme ne peut empruntée qu'aux lignes d'équilibre. Chez tous les animaux dont le cœur est laissé en place et chez lesquels le potassium qui abandonne le cœur par diffusion est toujours remplacé par du potassium venant de l'ambiance, ces équilibres sont difficiles à obtenir. Aussi, dans le cas de Pétromyzon, dois-je, pour expliquer la fig. 2*a*, invoquer l'analogie avec les nombreux résultats d'expérience acquis chez d'autres animaux.

Fig. 6.



Electrogramme alpha de cœur in situ. Cœur de *Petromyzon fluviatilis* dans le cas d'une perfusion avec un liquide contenant 5 mgr. de nitrate de thorium par litre. Electrodes appliquées sur le sinus et le ventricule. Enregistré, suivant la téléméthode d'Einthoven, au moyen d'un grand galvanomètre, modèle d'Edelmann. La roue à rayons donne $^1/_{20}$ sec.

La fréquence des battements du cœur peut être exactement la même avant et après un paradoxe (20). L'électrocardiogramme ne présente pas non plus de différences dans ce cas. Mais, si on laisse durer longtemps l'état alpha, il se présente des différences caractéristiques, que SLOOFF (21) a longuement décrites dans sa thèse. Le sommet *R* devient plus petit que dans le cas d'un rayonnement bêta, et à l'endroit de la ligne isoélectrique se forme un nouveau sommet, opposé à *R*. Ce sommet est déjà très net dans la fig. 5. Il devient peu à peu plus haut et plus large. Le sommet *T* aussi devient plus large et plus plat. La distance entre *R* et *T* augmente. L'ensemble des phénomènes électriques prend un temps plus long. Tous ces changements, observés par SLOOFF sur le ventricule isolé de la grenouille et de l'anguille, jai pu les retrouver dans le cœur de Pétromyzon in situ. La fig. 6 en est un exemple.

CONCLUSIONS.

1. Tout comme le cœur des animaux supérieurs celui de *Petromyzon fluviatilis* a besoin d'une certaine quantité de rayonnement radioactif pour conserver son pouvoir d'automatisme. Le rayonnement

alpha comme le rayonnement bêta peuvent servir à ce but. Les deux lois de la radiophysiologie s'appliquent aussi à cet animal.

2. Lorsque le rayonnement est trop peu intense le cœur s'arrête. Cet arrêt est souvent précédé d'une période de formation de groupes, de systoles supplémentaires et d'agitation irrégulière de l'orreilette.

3. A température constante la quantité de rayonnement a une influence sur la fréquence des pulsations cardiaques; cette influence est dans le même sens que chez la grenouille et l'anguille.

4. La soustraction brusque de potassium au liquide de perfusion produit une accélération passagère du rythme des battements du cœur. L'addition de rayons alpha, de chlorure d'ammonium ou d'ergotamine n'a pas d'influence sur cette accélération. Dans le cas d'un rayonnement alpha l'électrocardiogramme ne diffère pas, dans les premières minutes, de celui qu'on obtient dans le cas d'un rayonnement bêta. Plus tard on obtient un électrogramme fortement étiré, simplifié, présentant à l'endroit de la ligne isoélectrique primitive une profonde dépression, de sens contraire aux sommets normaux *R* et *T*.

BIBLIOGRAPHIE.

1) H. Zwaardemaker, Erg. der Physiol., XIX, 326, 1921; Arch. int. de Physiol., XVIII, vol. jubilaire L. Fredericq, p. 282, 1921.
2) J. B. Zwaardemaker, Thèse de doctorat, Utrecht, 1922.
3) Th. W. Engelmann, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht, (4), IV, 1, 1896.
4) Jannink, Thèse de doctorat, Utrecht, p. 25, 1921.
5) A. J. Clark, Journ. of Pharm. and exp. Ther., XVIII, 423, 1922.
6) P. J. van Gulik, Archiv. néerl. de Physiol. VI, 334, 1922.
7) W. H. Jolles, Thèse de doctorat, Utrecht, 1917.
8) R. Boehm, Arch. f. exp. Pathol., XXV. 230.
9) H. Zeehuisen, Réunion de physiologistes néerlandais, Amsterdam, déc. 1922.
10) G. v. Hevesy et T. Paneth, Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien, **123**, IIa, 1009, 1914.
11) E. W. Aston, Isotopes, Londres, 1922. p. 12.
12) F. W. Aston, ibidem. p. 87.
13) P. H. Mitchell et J. W. Wilson, Journ. of gen. Physiol., **4**, 45, 1921.
14) W. E. Ringer, Vol. Jubilaire H. Zwaardemaker, Arch. néerl. de Physiol., **7**, 431, 1922.
15) R. Flechnder, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., **56**, 54, 1907.
16) P. Langerhaus, Ber. ü. die Verhandl. d. naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg i. B., VI, H. III, 104, 1876.
17) H. Zwaardemaker et T. P. Feenstra, C. R. Soc. de Biol., **84**, 377, 1921.
18) W. Kossel, Valenzkräfte und Röntgenspektren, Berlin, 1921.
19) W. Libbrecht, Arch. d. int. de Physiol., XV, 446, 1920.
20) H. Zwaardemaker, Versl. Kon. Akad. v. W. Amsterdam, XXXI, 288, 1922.
21) J. P. Slooff, Thèse de doctorat, Utrecht, 1922.

LE RAPPORT ENTRE LE RAYONNEMENT RADIOACTIF ET LES PROPRIÉTÉS FONDAMENTALES DU CŒUR [1]

PAR

J. B. ZWAARDEMAKER.

II. CONDUCTION.

Quand on lit le 16e chapitre de la 2e partie de la „Physiologie des Kreislaufs" de R. TIGERSTEDT (1) on a un très bon aperçu de la littérature principale relative à la conduction. Au § 57 (2) l'auteur s'occupe des animaux à sang froid et il termine ses considérations relativement à la question de savoir si la conduction de l'impulsion a lieu, dans le cœur, par des voies myogènes ou par des voies neurogènes, en attirant l'attention sur les expériences de GARREY (3), qui provisoirement ne permettent aucune explication neurogène. Si on sépare par pincement, chez la tortue, l'oreillette du sinus, de manière à produire le rythme idioatriaire, malgré le block complet le nerf vague est encore capable de faire diminuer la fréquence des contractions de l'oreillette. Ceci ne peut se produit que si les nerfs inhibiteurs sont restés intacts, tandis que le subtratum de la conduction est gêné dans ses fonctions. Or, puisqu'une espèce de nerfs est restée entièrement intacte, il est difficile d'admettre qu'une autre espèce soit complètement détruite. En examinant la préparation, on constate pourtant, très nettement, que le tissu musculaire n'est pas resté intact. HABERLANDT (4) aboutit à un résultat analogue, d'une toute autre manière. Cet auteur congela le cœur, soit avec du chlorure d'éthyle, soit à l'aide d'un mélange réfrigérant, et après le dégel il a vu réapparaître l'automatisme, tandis que la fonction du nerf vague avait disparu pour de bon. Il obtint ce même résultat par différents autres moyens. Il cite, au total, 130 expériences où, dans 73, 85 % des cas, le réseau terminal des fibres vagosympathiques était devenu inactif, tandis que l'automatisme et la conductibilité se rétablissaient (5).

Ses expériences constituent donc un complément important aux observations de GARREY. Le fait qu'il existe chez *Limulus* une conduc-

[1]) Extrait der Arch. neerl. de Physiol. t. 9 p. 159 1924.

tion neurogène ne constitue pas un argument suffisant pour admettre cette manière de voir également chez les vertébrés. D'après certains auteurs la possibilité d'une conduction par du tissu musculaire qui a perdu sa contractilité, plaide en faveur d'une conduction neurogène, mais par ENGELMANN (6) elle est considérée comme étant entièrement myogène. A ces deux arguments importants relatifs à une conduction myogène, à laquelle ne s'oppose aucune preuve sérieuse d'une conduction neurogène, HABERLANDT (7) a ajouté une preuve qui donne à peu près la certitude. Il pinça la pointe du cœur à des grenouilles vivantes, et après un mois, il examina, au point de vue physiologique et histologique, les animaux qui avaient survécu à cette opération. Il constata que les nerfs étaient dégénérés, mais que la conduction des excitations était restée la même. On pourrait difficilement douter encore d'une conduction par le muscle cardiaque.

Pour examiner si le rayonnement radio-actif exerce une influence non seulement sur l'automatisme, mais également sur la propagation de la vague de contraction dans le muscle cardiaque, j'ai pris comme objet d'étude un cœur d'anguille. Les rapports que l'on trouve ici ne sont pas aussi compliqués que pour le cœur des mammifères. On y retrouve les mêmes parties que dans le cœur des mammifères dans un état embryonnaire précoce, lorsque le sinus, l'orreillette, le canal auriculaire, le ventricule et le bulbe des oreillettes sont encore complètement séparés. On trouve des données histologiques concernant la conduction dans le cœur de poisson chez MC WILLIAM (8); KEITH et FLACK (9); NUKADA (10) et KÜLBS (11), tandis que la voie de l'onde de contraction fut étudiée physiologiquement par MC WILLIAM, NAKANO (12), DELCHEF (13), ROSKAM (14), QUEEN (15) et MILLS (16). Ces données n'ont toutefois aucun rapport avec notre question; ce sont uniquement les résultats des expériences qui importent ici. On faisait circuler, dans le corps de l'animal, à partir de la veine cave inférieure, un liquide contenant par litre d'eau: 6 gr. $NaCl$, 240 mgr. $CaCl_2$ et 200 mgr. $NaHCO_3$. La réaction était faiblement alcaline et fut contrôlée d'une manière permanente au moyen de rouge neutre. Une canule dans l'artère branchiale assurait un écoulement régulier du liquide. On disposa sur le sinus, l'oreillette, le ventricule et le conus arteriosus de légers brins de paille qui étaient attachés d'un côté de l'animal au substratum, de manière à pouvoir tourner librement. Ces brins de paille étaient projetés au moyen d'une lentelle sur un papier sensible mobile et ainsi les mouvements ont pu être enregistrés sans aucun frottement. Les liquides qui servaient à la perfusion se trouvaient dans 3 flacons de Mariotte, de façon à pouvoir

maintenir la pression constante. La fig. 1 donne une repprésentation chématique de la technique suivie.

Fig. 1.

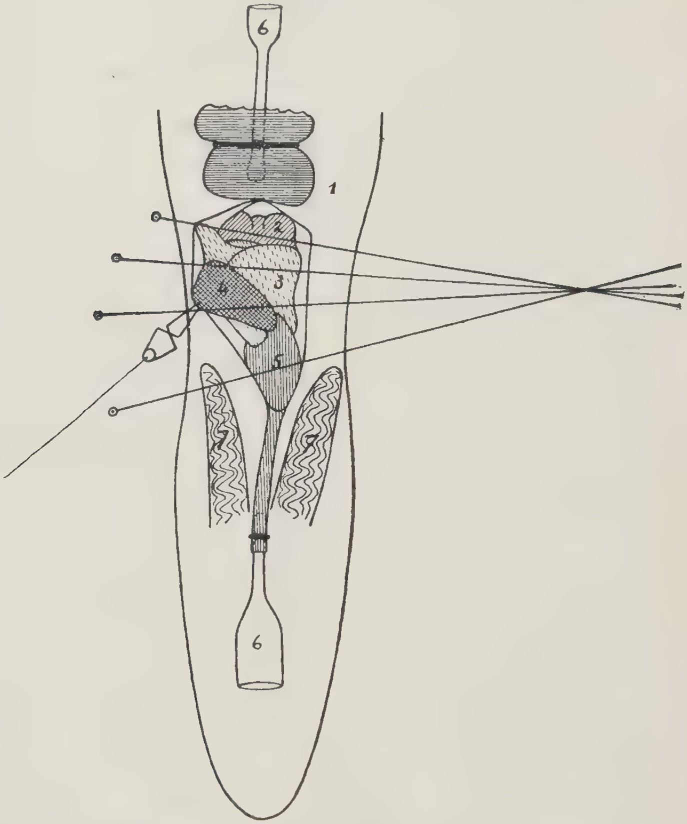


Schéma du dispositif expérimental. Sur le sinus, l'oreillette, le ventricule et le conus arteriosus sont placés des fétus de paille, dont l'ombre doit être projetée au moyen d'une lentelle sur le papier sensible mobile.

1. Foie. 2. Sinus veineux. 3. Oreillette. 4. Ventricule. 5. Conus artériosus. 6. Canule dans la veine hépatique ou l'artère branchiale. 7. Couvercle des branchies.

La dose exacte de potassium pour une anguille se trouve le plus souvent entre 50 et 100 mgr, *KCl*. Le cœur bat ainsi pendant des heures sans aucune modification. Des troubles dans la conduction peuvent se manifester de deux façons. La propagation d'une cellule

du cœur à une autre peut être ralentie ou entièrement interrompue. Si elle est ralentie, les systoles dans une partie du cœur doivent durer elles-mêmes plus longtemps, et le passage d'une division à une autre doit prendre plus de temps. Les distances entre les commencements à la base des relèvements du sinus et de l'oreillette ou des relèvements de l'oreillette et du ventricule seront augmentées. Si la conduction est entièrement interrompue, il peut se produire un block à la limite du sinus et de l'oreillette ou de l'oreillette et du ventricule. Dans ce dernier cas il se produira un effet inotrope en apparence. Pour déterminer maintenant s'il existe un trouble dans la conduction, il est nécessaire de connaître le temps qui s'écoule entre les bases des contractions du sinus, de l'oreillette et du ventricule. En général, le temps qui s'écoule entre le début de la contraction du sinus et le début de la contraction de l'oreillette est au temps qui est nécessaire pour l'excitation à travers l'oreillette comme 7 : 9. Pour une bonne dose de potassium, les deux durées ensemble faisaient, par exemple, 1.6 secondes. Le rythme était à ce moment-là de 20 pulsations par minute. Chaque période avait une durée de 2.8 sec. ROSKAM (17) trouve pour valeur du rapport de l'intervalle *S—O* à l'intervalle O—V 8 :7,6. Nos différences tombent dans les limites des erreurs d'observation. Or, si on examine avec ces données devant soi s'il se produit des perturbations dans la conduction, lorsqu'on remplace dans le liquide de perfusion le potassium par un métal radioactif lourd, et qu'on laisse agir celui-ci pendant assez longtemps, on constate qu'on peut mettre les unes à côté des autres des courbes de diverses espéces d'automatisme, tout à fait du même type, de la même fréquence et de la même vitesse de conduction dans les faisceaux de passage et dans la masse musculaire compacte; mais qu'on peut également rencontrer des courbes qui présentent de grandes différences. Ceci s'explique par le fait que des troubles peuvent être produits par suite d'écarts de la bonne dose. Mais de tels troubles ne sont pas uniquement limités aux sources de rayonnement alpha; les mêmes phénomènes peuvent également se produire dans le cas d'une mauvaise dose de potassium, L'œil peut facilement contrôler les phénomènes grossiers, tels que le block et le rythme sino-ventriculaire. Ces phénomènes se manifestent aux deux limites extrêmes du domaine de tolérance.

Les limites entre lesquelles se trouvent le dosages radio-actifs de la conduction dans les transitions, sont plus étroites que celles relatives à l'automatisme dans la paroi des cavités du cœur. Le temps qui sépara la systole de l'oreillette de celle du ventricule est souvent

prolongé considérablement. La diastole d'un ventricule peut également être ralentie, et comme le rythme est ralenti par suite d'un dosage inexact, la collaboration de ces trois facteurs donne une image qui s'écarte totalement de l'onde de contraction normale.

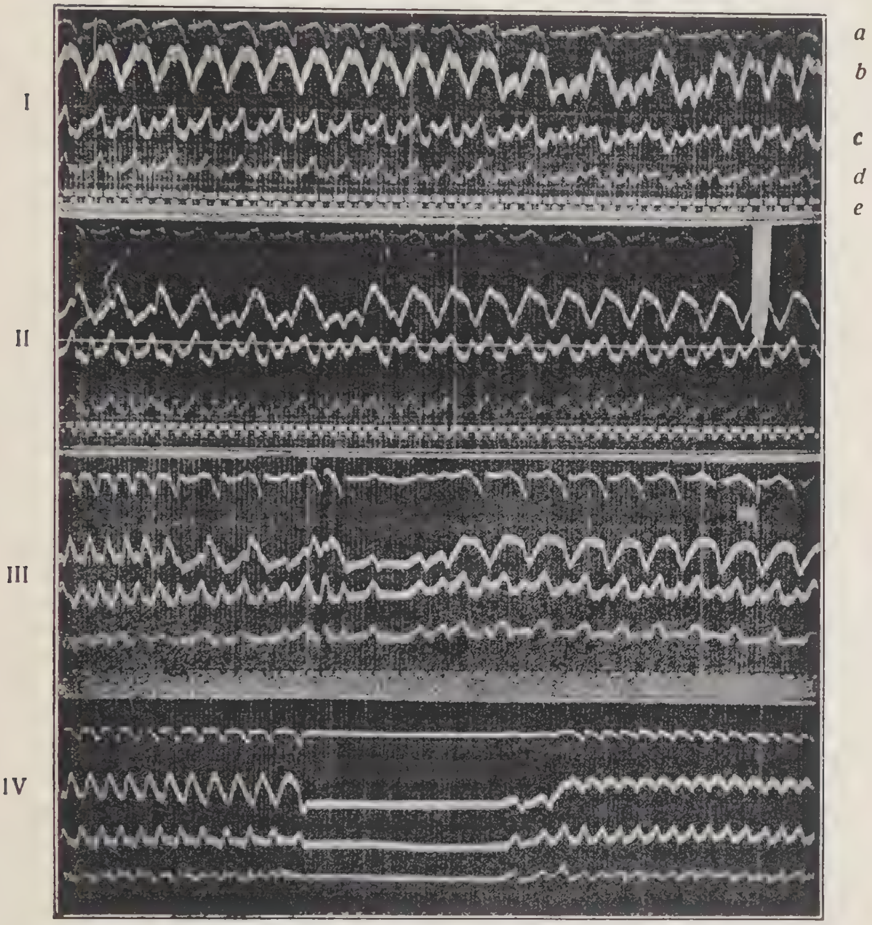
J'ai employé, comme source de rayons alpha, au lieu de potassium, du nitrate d'uranyle ou du nitrate de thorium. Pour ce dernier, le tonus gênant qui se présente souvent pour l'urane, était atténué, mais, dans ce cas, le dosage était moins certain par suite de la formation d'un précipité aussitôt qu'on ajoute le sel de thorium au liquide de Ringer. A basse température ce précipité blanc d'hydroxyde de thorium se produit plus lentement qu'à haute température, mais, au bout d'une demi-heure, le fond du flacon est néanmoins couvert de flocons blancs. D'après SODDY (18) ces flocons sont inactifs, et le pouvoir radio-actif provient du nitrate contenu dans le liquide qui les recouvre. Si on évapore ce liquide, on obtient une substance désignée sous le nom de thorium *X*. Rien ne s'est donc perdu, mais il est impossible de donner la valeur de la quantité active dans cette expérience. Il vaut mieux employer du thorium que de l'urane pour remplacer le potassium, parce qu'il donne moins de tonus et est probablement moins nuisible. Les détermination quantitatives faites avec le thorium n'ont qu'une valeur approchée.

Quiconque s'occupe d'expériences radiophysiologiques peut remarquer combien les animaux servant de sujet d'expérience se comportent de manières différentes lors du passage d'un liquide contenant une espèce de rayons à un liquide contenant une autre espèce de rayons. On voit parfois de jolies figures de paradoxe, parfois quelques irrégularités dans le rythme, la conduction, la hauteur du relèvement. Il est facile de comprendre qu'il ne se produit pas toujours un arrêt complet, si l'on songe que les perturbations sont l'expression d'un équilibre entre les rayons alpha et bêta. Le compte-rendu suivant d'une épreuve montre cela très clairement:

6—2—'22. Un cœur d'anguille parcouru par un liquide de Ringer contenant 50 mgr. de chlorure de potassium par litre, battait très régulièrement; le passage à 5 mgr. de nitrate d'urane se traduisit par quelques irrégularités dans l'allure de la contraction auparavant si régulière. Ceci prouvait, avec certitude, que ce coeur aux pulsations régulières était venu sous l'influence du métal lourd. Au bout de quelque temps, on arrête l'apport de liqueur de Ringer contenant de l'urane, et on laisse arriver de nouveau le liquide contenant du potassium (fig. 2). Après 5 pulsations dans le rythme de l'urane, on voit se produire un block entre l'oreillette et le ventricule, tandis qu'il se

forme une systole supplémentaire, qui est également arrêtée par un block. A cela succède une contraction entière. Ceci se répète deux

Fig. 2.



4 transitions $U \rightarrow K$. Coeur d'anguille in situ, enregistré 4 fois.
a. Bulbus arteriosus. *b*. Ventricule. *c*. Oreillette. *d*. Sinus. *e*. Temps en secondes.

I. Passage de 5 *U* à 50 *K*.
II. „ „ 5 *U* à 125 *K*.
III. „ „ $7^1/_2$ *U* à 125 *K*.
IV. „ „ $8^1/_2$ *U* à 125 *K*.

fois, ce qui fait qu'en tout il se produit 3 extrasystoles. Après cela il vient encore une fois une contraction bloquée, après laquelle le rythme reprend régulièrement. L'état du potassium s'est établi. En d'autres mots, lors de la transition de 5 d'urane à 50 de potassium les irrégularités ont été de courte durée. La quantité de potassium est ensuite doublée. L'allure est donnée par II, en partant de nouveau de 5 mgr. de nitrate d'uranyle. Les changements se présentent après 9 pulsations. Le relâchement de l'oreillette devient plus complet, mais la contraction qui lui succède est encore tout à fait normale. A la contraction suivante on constate de nouveau qu'il se produit un block entre l'oreillette et le ventricule. Vient alors une systole supplémentaire, qui reste également limitée à la partie atriaire du cœur. Il ne se produit pas d'autres extra-systoles. Le block se produit encore deux fois, mais il est de nouveau suivi d'un rythme définitif. Celui-ci est un peu plus lent que le rythme du potassium pour 50 (il deviendra probablement plus rapide plus tard). Par là les différentes parties du tracé sont un peu espacées et peuvent donc être distinguées plus facilement. En général les phénomènes de transition étaient plus courts que pour une transition de 50 *K* à 5 *U*. La dose d'urane est donc augmentée jusqu'à 7½ mgr., tandis que la dose de potassium est portée à 125 mgr. Elle est renforcée dans une moindre proportion. III repésente les résultats de cette transition. Les changements se présentent ici aussi après 7 pulsations; ils sont accompagnés d'une détente un peu plus complète de l'oreillette. Après cela on voit se produire un block, suivi d'une systole supplémentaire. Ensuite un court intervalle de repos. Puis une nouvelle contraction atriale bloquée suivie d'un court repos, et après cela une contraction complète. Mais dans la diastole il survient une extra-systole. Celle-ci est suivie de 2 contractions se succédant très rapidement dans le même rythme que celui dans lequel auront lieu, plus ard, les contractions du potassium. Ce rythme rapide est encore interrompu deux fois par des contractions de même période environ que les pulsations d'urane. Après cela il vient un type du potassium régulier. On voit ici une transition au paradoxe complet. Mais, pour atteindre celui-ci, il fallait augmenter encore plus la quantité d'urane. On prend maintenant 125 *KCl* et 8½ $U\,O_2\,(N\,O_3)_2$. IV montre le résultat. Le block atrio-ventriculaire ne se produit que deux fois: il survient ensuite un arrêt complet de toutes les parties du cœur pendant 14 secondes. On voit nettement que le sinus, l'oreillette et le ventricule se relâchent complètement. Le bulbe reste dans l'état intermédiaire. Lorsque les contractions commencent, on voit d'abord le mouvement du sinus. Peu de temps après l'oreillette

entre en mouvement, puis le ventricule. La vitesse avec laquelle les contractions se succèdent ensuite devient de plus en plus grande, jusqu'à ce que finalement un rythme fixe est atteint. Le tracé donné par le bulbe montre très clairement que ce dernier reste entièrement passif dans ces expériences. On ne trouve aucune trace d'une contraction propre. Les petits abaissements que montrent la ligne oreillette-ventricule et la ligne du sinus proviennent de ce que la partie du cœur commence par devenir un peu plus bombée. Ceci ne se présente pas du tout pour le bulbe. Le mouvement attend que la contraction du ventricule ait poussé le liquide dans le bulbus arteriosus.

Comme les brindilles de paille ont leur point d'appui d'un côté du cœur, tandis que leur extrémité libre, projetant l'ombre, dépasse de l'autre côté, une contraction du muscle est accompagnée d'un mouvement descendant du fétu de paille qui y repose. Par l'interposition de la lentille, l'image est renversée, et dans la photographie une contraction du muscle correspond à une ligne ascendante, tandis qu'une détente correspond à une ligne decendante. Les sommets de la courbe correspondent donc aux maxima des systoles, les bases aux fins des diastoles. L'augmentation de courbure d'une partie du cœur, au premier moment après une détente complète, se traduit par une légère descente, précédant la ligne ascendante.

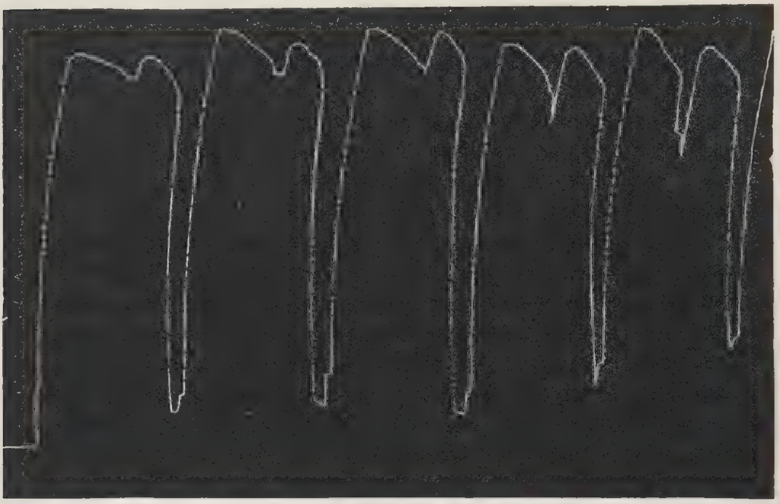
Un état de tonus se manifeste par une situation plus élevée des bases; une systole imcomplète par une position très basse des sommets.

Si l'on examine le tracé que chaque ombre laisse sur le papier, on voit que dans chaque ligne sont traduits les mouvements des quatre parties du cœur. Ceci rend la lecture de ces courbies bien plus difficile que celle des figures sur papier enfumé. Mais la sensibilité est beaucoup plus grande, et des contractions faibles commes celles du sinus ne se feraient pas bien valoir si elles étaient marquées dans la suie.

Le bulbe, avec sa structure spéciale, se dilate d'une manière purement passive. Ceci constituait un grand avantage dans l'interprétation des courbes. Par là, on sait avec certitude que le grand relèvement dans le tracé du bulbe annonce le début de la systole ventriculaire. En partant de ce point de repère, il est facile d'expliquer les autres sommets de la courbe. La contraction du sinus vient comme une interruption dans la ligne ascendante de la courbe ventriculaire de la pulsation précédente. Dans le tracé de l'oreillette, le début de la ligne ascendante est le résultat d'une contraction du sinus; puis vient la véritable systole de l'oreillette. Le ventricule repose sur l'oreillette et ne donne aucun point caractéristique dans cette courbe. Un léger

relèvement dans la ligne du sinus est dû à sa propre force; le grand sommet double provient de ce que le sinus se meut d'abord avec

Fig. 3.



Courbre de coeur de grenouille in situ, perfusé à partir de la veine cave inférieure. La diastole est fort prolongée, par suite du manque de potassium, uni à l'addition de 20 mgr. de nitrate d'uranyle. „Interception" de la diastole par la production d'une nouvelle systole.
Temps. 6 cm. p. min.

l'oreillette, puis avec le ventricule. Ces différentes transitions nous montre que:

1° une bonne conduction peut être obtenue aussi bien avec un rayonnement alpha qu'avec un rayonnement bêta;

2° la conduction dans le canal auriculaire exige une autre quantité de rayonnement actif que celle nécessaire pour l'automatisme du sinus et de l'oreillette; en effet dans la transition il se produit parfois un block entre l'oreillette et le ventricule avant ou sans que les parties isolées se soient complètement arrêtés;

3° les trois parties qui se contractent se rétablissent dans l'ordre de succession normal, après un paradoxe complet:

4° le bulbe est tout à fait passif, ce qui est d'accord avec les données histologiques (19);

5° un effet chronotrope négatif précède l'arrêt complet;

6° dans le cas d'un paradoxe incomplet, il se produit des extrasystoles après un block.

7° La forme de la contraction ventriculaire est beaucoup plus ronde dans l'état de l'urane que dans la perfusion au potassium. Ceci est dû à une augmentation du tonus plastique (LANGELAAN), ce qui fait qu'il faut un temps plus long pour que le relâchement complet se produise. La diastole est donc ralentie.

Ce phénomène est très marqué dans la fig. 3. Le tracé est fait au moyen d'un levier inscripteur relié au ventricule d'un cœur de grenouille in situ, qui est perfusé, à partir de la veine cave, par un liquide de Ringer exempt de potassium, auquel on avait ajouté 20 d'urane. L'élargissement du sommet n'est cependant pas uniquement

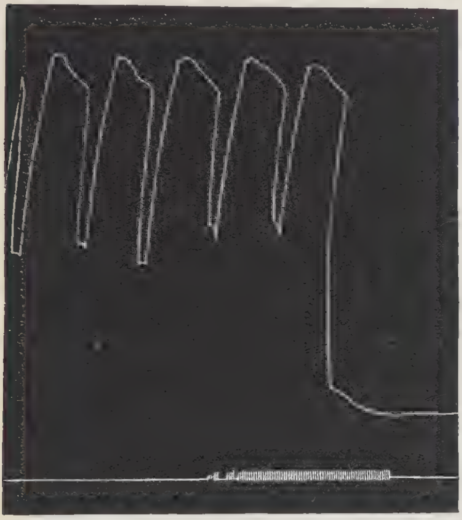


Fig. 4.

Même coeur que fig. 3. Les diastoles ont ici toutes le mêne type. L'interception a lieu chaque fois au même moment. Elle disparaît lorsque le nerf vague est excité et que par là l'automatisme vient au repos. Le relâchement est donc parfait.

dû à la présence d'urane, mais également à l'excès de calcium. On voit, en effet, des états analogues se produire lorsque le cœur est parcouru par un liquide de Ringer normal sans potassium. Mais, dans ces cas aussi, la présence d'urane renforce le tonus plastique. Des ions univalents ont alors une action tonolytique. La figure 3 montre aussi comment ce prolongement de la diastole est la cause de la superposition d'une nouvelle contraction, qui se produit avant que la détente soit devenue complète.

Les bases des contractions successives viennent se placer plus haut. Il se produit une espèce de pseudo-tonus. Ce pseudo-tonus disparaît lorsque la fréquence des pulsations cardiaques diminue ou lorsque l'automatisme atteint l'état de repos (fig. 4). Le muscle se relâche jusqu'à ce qu'apparaisse le véritable tonus dans le sens de „Ver-

kürzungs Rückstand". Il est probable qu'une partie des détentes extraordinairement fortes du muscle cardiaque, ainsi qu'on les rencontre souvent dans le paradoxe radiophysiologique et dans l'arrêt dû au nerf vague, repose sur la disparition de ce pseudo-tonus. Ce phénomène est très prononcé dans le cas d'un utérus survivant. Aussi est-il fait mention, à divers endroits, de ce phénomène (20) dans la dissertation de DE RAAD: Uterusbeweging en radioactiviteit.

De nombreux auteurs font mention de ce même phénomène, entre autres SCHIFF: Mémoires, II, p. 244, qui constata que le cœur se dilate plus fort quand les pulsations sont lentes que lorsque les contractions se succèdent très rapidement. Dans le but d'éviter cette description, j'ai employé, dans ma dissertation, le terme „interception" (21), qui rend de grands services dans le langage ordinaire du laboratoire.

APPENDICE.

Mon collègue M. J. E. M. STEYNS a eu l'amabilité de me communiquer les résultats d'une recherche qu'il a faite sur la préparation en zig-zag d'ENGELMANN, et m'a permis de les faire connaître ici. De cette manière, il n'a pas seulement pu étudier la conduction dans le faisceau de transition, mais il a eu également une idée de la conduction dans la masse du muscle.

Un cœur de grenouille fut entaillé en zig-zag de telle manière que chaque voie de conduction préformée devait nécessairement être interrompue partiellement à quelque endroit, ainsi que cela a été indiqué par ENGELMANN. Les 3 parties furent attachées à des serre-fines, et les mouvements furent enregistrés sur du papier enfumé, au moyen de leviers en aluminium. Le cœur se trouvait dans une cuvette où coulait constamment du liquide de Ringer sans potassium. A ce liquide on ajouta à volonté soit du potassium, soit de l'urane. En mesurant les distances qui séparent les bases de contractions des diverses parties, en rapport avec la durée totale de contraction, on put établir ainsi, à l'aide de ces courbes, plusieurs rapports relatifs à des cœurs baignés dans divers liquides.

M. STEYNS a constaté que, dans le cas d'une perfusion par un liquide ne contenant pas de potassium, la conduction se fait le plus lentement. L'urane, aussi bien que le potassium, peuvent accélérer la conduction. Mais celle-ci est plus lente pour l'urane que pour le potassium. STEYNS trouva que le rapport entre la durée de la conduction à travers le faisceau de transition pour un liquide sans potassium, un liquide conte-

nant de l'urane et un liquide de Ringer normal, est : 5 : 4 : 3. Dans la masse du muscle il trouva le rapport 9 : 7 : 1. Ici aussi, l'urane peut donc remplacer le potassium, bien qu'avec une vitesse de propagation plus faible.

L'étude de M. STEYNS a appris en même temps que le chemin suivi par le potassium est le même que celui suivi par l'urane, et l'auteur remarqua que, dans l'empoisonnement par le potassium, des troubles dans la conduction précèdent la disparition de l'automatisme. Ses recherches ont conduit, d'une autre manière encore, aux mêmes résultats que ceux auxquels je crois avoir abouti.

BIBLIOGRAPHIE.

1) R. Tigerstedt. Physiologie des Kreislaufs, II, p. 154, 1921, 2e édition.
2) R. Tigerstedt. l. c., p. 154.
3) E. Garrey, Amer. J. of Physiol, XXVIII, 249, 1911.
" " " " XXX, 281, 1912.
4) L. Haberlandt, Zeitschr. f. Biol., **71**, 35, 1920.
" " " **72**, 1, 1920.
" " " **72**, 163, 1920.
" " " **73**, 151, 1921.
" " " **73**, 286, 1921.
5) Résumé dans Medizinische Klinik, 1921, n°. 32.
6) W. Engelmann, Pflügers Arch., **56**, p. 1892.
7) L. Haberlandt, Klin. Woch., II, **11**, 1923.
8) J. A. McWilliam, Journ. of Physiol., VI, 192, 1885.
9) Keith et Flack, Journ. of Anat. and Physiol., XLI, 373, 1907.
10) Nukada, Mitt. der Med. Fakult. d. Kais. Univ. zu Tokyo, **19**, 37 et 122, 1917.
11) F. Külbs, Das Reizleitungssystem, p. 2.
12) Nakano, Arch. f. d. ges. Physiol., CLIV., 370, 1913.
13) J. Delchef, Arch. intern. de Physiol., II, 123, 1904—1905.
14) J. Roskam, Arch. intern. de Physiol, XV, 116, 1920.
15) Queen, Zeitschr. f. Biol., **62**, 48, 1913.
16) J. W. Mills, Journ. of Physiol., 7, 84, 1886.
17) J. Roskam, l. c., p. 126 et 128.
18) F. Soddy, Die Chemie der Radioelemente, Leipzig, 1912, p. 11.
19) H. Hoyer, Bull. Intern. de l'Academie des Sciences de Cracovie, 1900.
W. C. Smith, Anatomical Record, XV, 1918—1919.
20) H. de Raad, Thèse de doctorat, Utrecht, 1922.
21) J. B. Zwaardemaker, Myogeene harteigenschappen en radioactiviteit, Thèse de doctorat, Utrecht, p. 42, 1922.

ACTION DU NERF VAGUE ET RADIOACTIVITÉ [1]

PAR

J. B. ZWAARDEMAKER.

En étudiant la biographie relative à l'influence des liquides de perfusion sur l'activité du rameau cardiaque du nerf vague, on voit que tous les expérimentateurs retournent aux observations de SCHIFF (1). Ce dernier se posa la question suivante: „L'activité du nerf vague repose-t-elle sur une opposition aux mouvements du cœur, ou sur une suppression de l'impulsion normale"? Il aboutit à la conclusion que „l'action arrestatrice dépend de la nature de l'agent irritant" (l.c.p. 16). Il croyait avoir le droit d'affirmer ceci parce que dans ces expériences, dans lesquelles il remplaça le sang par une solution de sel marin de 5 jusqu'à 7 %, il vit disparaitre l'action inhibitrice du nerf vague sur le cœur. En perfusant ensuite avec une solution de 9 à 10 $^{0}/_{00}$ de sel marin, il vit revenir l'effet normal du nerf vague (3). Trois ans plus tard ces expériences furent reprises par LUDWIG et LUCHSINGER (4), qui, à leur grand étonnement, ne purent pas confirmer ces résultats. Pendant les 4 premières minutes, le nerf vague restait excitable tout à fait de la même manière. S'ils perfusaient pendant un temps plus long, p. ex. 15 à 20 minutes, ils voyaient, au lieu d'une diminution de l'effet du nerf vague, un accroissement de l'excitabilité. Se phénomène fut retrouvé plus tard par LELY (5).

LUCHSINGER put démontrer ces résultats divergents à SCHIFF lui-même à Berne. Les deux expérimentateurs ci-nommés croyaient devoir chercher la cause de cette contradiction dans la faible pression du liquide pendant l'expérience. SCHIFF réfuta cependant cette explication en répétant ses expériences, à Genève, de la même manière que LUCHSINGER les avait faites à Berne, sans qu'il pût constater aucun écart de ses constations primitives. Il fit ensuite, dans les années qui suivirent, les expériences à différents endroits et sur des animaux d'origine différente (6). A Berne, les résultats étaient également partagés; SCHIFF vit se confirmer deux fois ses premières observa-

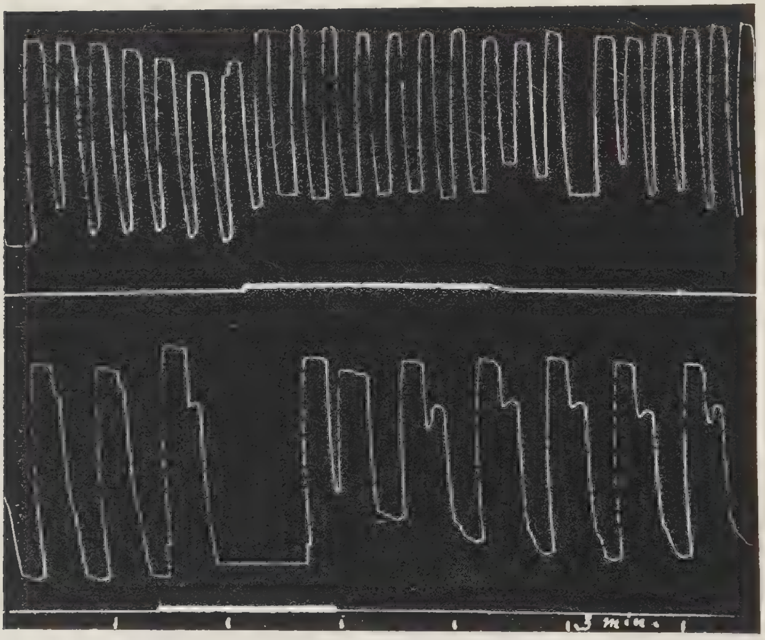
[1]) Extrait der Arch. Neerl. de Physiol. t. 9 p. 213, 1924.

tions, tandis que les résultats donnèrent deux fois raison à LUCHSINGER. A Turin le nerf vague reste 4 fois tout à fait excitable; il constata 1 fois une diminution de l'effet, et 4 fois il trouva uniquement une inotropie négative de l'atrium. A Florence, deux grenouilles, qui étaient restées pendant l'hiver dans le laboratoire, étaient, au printemps, tout à fait excitables, mais l'arrêt n'était que de courte durée, tandis qu'à trois reprises les oreillettes seules manifestaient des pulsations un peu plus faibles, sans qu'on pût observer aucune variation chronotrope. A Milan, SCHIFF fit 11 expériences réparties sur toute l'année, mais jamais pendant l'été; une excitation du nerf vague donna 8 fois un court arrêt, 2 fois un simple ralentissement et 1 seule fois il constata exclusivement une inotropie négative de l'atrium. Voilà donc une série de faits remarquables, qui nous montrent combien la conduite du nerf vague est capricieuse pour une même espèce d'animal soumis à l'expérience. A côté d'influences locales, on observe également dans les expériences sur le nerf vague des différences d'après la saison. BORISOWITSCH (7) constata ceci pour la première fois chez la grenouille, et depuis lors différents expérimentateurs l'ont confirmé à diverses reprises. Certains autre animaux montrent également des différences analogues dans la sensibilité (8). MUSKENS (9) conseille de décérébrer déjà les grenouilles la veille de l'expérience et de détruire leur moelle épinière; l'inconstance est alors fortement limitée. LELY (5) appliqua cet artifice avec succès, et je pus moi-même me convaincre, à différentes reprises, de son utilité. Les influences des saisons se font sentir non seulement dans l'excitation du nerf vague, mais encore dans la perfusion du cœur isolé. On peut éviter les inconvénients qui en résultent en modifiant la composition du liquide nutritif en ce sens qu'on y ajoute moins de potassium ou d'uranium ou d'un autre substituant, tandis qu'on ajoute, au contraire, plus de *Ca* (11). En ce moment, on ne sait pas encore si les différences dues à la saison dans les fonctions du nerf vague ne pourraient pas être nivelées par une modification de la composition du liquide. Dans quelques cas j'ai pu constater qu'un cœur, qui était tout à fait insensible à l'influence du nerf vague lorsqu'il était parcouru par un liquide de Ringer contenant du potassium, réagissait au contraire par un arrêt net dû au nerf vague lors d'une perfusion à l'urane.

Comme dans ces cas le balancement par rapport au *Ca* était considérablement modifié, on pourrait peut-être y voir une indication qu'il faut chercher l'explication dans une modification de la concentration. Certains expérimentateurs attachent, en effet, un grande importance au calcium. MINES (18), BUSQUET et PACHON (22), HAGAN et ORMOND

(19), et enfin aussi TEN CATE (17) ont étudié ce point avec soin. Il est toutefois difficile de reconnaître au calcium une fonction spécifique. Non seulement BRINE (20) donne des résultats qui s'écartent de ce qui a été trouvé jusqu'ici, mais dans les cas où la perfusion

Fig. 1.



Cœur de grenouille in situ. Excitation du nerf vague préparé librement. Glissière de du Bois-Reymond, D. B. 40. Perfusion à partir de la veine cave inférieure. Sous chaque courbe le signal d'excitation.

Courbe supèrieure: perfusion avec une solution de Ringer contenant 100 mgr. KCl par litre (pas d'effet).

Courbe inférieure: 20 mgr. $UO_2(NO_3)_2$ dans un liquide de Ringer sans potassium (arrêt).

Echelle des temps en 3 min.

avec une solution de sel marin est poursuivie pendant longtemps, le calcium n'est pas en état d'agir d'une façon restauratrice. A ce propos TIGERSTEDT (21) fait remarquer que le calcium lui-même n'exerce pas une action inhibitrice sur l'automatisme du cœur, mais est cependant fort important pour le tonus, sans lequel il ne peut se produire aucune contraction. Les expériences de BUSQUET et PACHON (22)

sont remarquables à ce point de vue. Tandis que dans une perfusion tout les sels de sodium sont également nuisibles, ceci n'est pas le cas dans une injection intravasculaire des sels; alors sont seuls nuisibles les sels dont la combinaison de calcium correspondante est insoluble, comme le fluorure, le carbonate, le citrate et l'oxalate. Outre pour le tonus du cœur, le calcium est nécessaire pour maintenir intactes les extrémités périphériques des nerfs (23). SCHIFF plaça ceci au centre de sa démonstration.

Les expériences de KOLM et PICK (24) jettent un jour particulier sur les rapports mutuels entre *Ca* et *K*, vis à vis du système nerveux autonome; et cela en rapport avec la conception de HÖBER (25), RIESER et NEUSCHLOSS (26) qui, dans les phénomènes analogues à ceux qui nous occupent ici, songent, à un gonflement ou à un ratatinement des „colloïdes cellulaires". Il est même possible de donner ainsi une explication chimico-colloïdale de cette influence. Mais nous ferions fausse route en poursuivant ces idées. [1]) Quelques différents que soient les résultats de ses recherches, SCHIFF admet, en 1894, que, si l'on attend pendant un temps suffisant, le nerf vague devient toujours inactif sous l'influence d'une perfusion avec une solution de sel à 7 %. Mais il cite à tort, pour appuyer ses affirmations, les expériences faites par LÖWIT (12) en 1881. On peut difficilement comparer l'étalement d'une solution de bicarbonate de sodium sur le nerf vague cardiaque préparé librement, ou l'injection sous-cutanée d'une telle solution, à une perfusion par une solution de sel marin isotonique. Mais actuellement un tel appui n'est plus nécessaire. Les observations de SCHIFF furent confirmées successivement par WYBAUW (13), ASHER (14), BUSQUET et PACHON (15), HOWELL (16) et LELY (5), et en 1922 encore par J. TEN CATE (17). Le rétablissement de la fonction au moyen de *NaCl* à 9—10 $^0/_{00}$, le clou de la découverte de SCHIFF, tomba toutefois dans l'oubli. Seul MINES (18) en fait usage, en passant, lorsqu'il cherche une explication pour la contradiction entre ses observations, que le strontium et le baryum peuvent, dans une certaine mesure, remplacer, le calcium, et la manière de voir de BUSQUET et PACHON, qui nient entièrement une telle action. ASHER, WYBAUW, BUSQUET et PACHON, HOWELL, LELY et TEN CATE remarquèrent que, dans de la perfusion au moyen de liquide de Ringer

---

[1]) On peut encore donner une autre explication de la conduite différente vis à vis de K et U. Il s'agit ici d'un cœur de grenouille d'été, et il est parfaitement possible que la dose de potassium dans le liquide de perfusion ait été trop grande pour rendre le nerf vague excitable (cf. 16, p. 283), tandis que dans l'automatisme à l'urane, il est possible d'atteindre le faible niveau qui est nécessaire.

au lieu de sang, la fonction du vagus, perdue, se rétablissait aussi. A quoi ceci est-il dû? Selon toute probabilité se n'est pas l'effet du bicarbonate de sodium, qui ramène la concentration des ions d'hydrogène à sa juste valeur, car les expèriences de HOWELL montrent que, pour une solution de sel marin rendue tampon l'action du nerf vague disparaît également, quoique, dans ce cas, la perte de la fonction se fasse attendre plus longtemps (6, p. 285).

Les expériences précédentes avaient eu pour résultat de faire connaître quelques conditions auxquelles un liquide de perfusion doit satisfaire, pour que la fonction du vagus soit conservée; les suivantes eurent pour but de découvrir le mécanisme de la fonction de ce nerf. Elles étaient la conséquence d'une analogie, remarquée par BOTTAZZI, entre l'arrêt du vagus et les phénomènes qui se produisent dans une intoxication par le potassium (27). HOWELL (28) développa cette idée au point de vue expérimental. Dans une perfusion au moyen d'une forte dose de potassium, le vagus perdait son influence; mais HOWELL découvrit plus tard avec DUKE que, lors d'une excitation du vagus chez les mammifères, des quantités considérables de potassium sont libérées. En se basant là-dessus, il émit l'hypothèse que l'arrêt du vagus reposerait sur une intoxication locale par le potassium libéré dans l'excitation du nerf vague. HEMMETER (29) a tâché de vérifier ces résultats par des expériences sur des requins. Il examina d'abord si, après une excitation du vagus, le muscle cardiaque est plus pauvre en potassium qu'avant, et il trouva que c'est précisément le contraire qui a lieu. Il examine ensuite si, dans les cas où il faisait se croiser les circulations de deux animaux, une excitation du vagus chez un de ces animaux provoquait un arrêt de cœur chez l'ature (30). Ses expériences, très intéressantes au point de vue technique, donnèrent un résultat négatif et l'amenèrent à rejeter toute théorie humorale. Malgré cette étude, la théorie humorale fut soutenue formellement par GASKELL (31). Les vues de cet auteur trouvèrent bientôt un appui dans les résultats de PANOWA (32), LOEWI (33), ZONDEK (34) et BRINKMAN et VAN DAM (35) qui plaident clairement en faveur d'une explication humorale. En rapport avec les expériences de HEMMETER, celles de BRINKMAN et VAN DAM sont surtout importantes parce que ces derniers auteurs suivent une technique a peu près analogue et voient couronner leurs tentatives par un résultat positif. La différence entre HOWELL c. s. et GASKELL consiste en ceci que HOWELL considère le potassium comme étant un composant actif, tandis que les autres songent plutôt à une action d'hormones, sans toutefois pouvoir définir nettement la substance elle-même.

Une nouvelle condition fut introduite par LELY dans la bibliographie du nerf vague, lorsqu'il montra que pour un bon fonctionnement du rameau cardiaque du nerf vague, une certaine quantité de rayonnement radio-actif est nécessaire. Ceci lui fut prouvé par 2 groupes d'expériences. Dans le 1er groupe il fit couler *goutte à goutte* du liquide de Ringer *sur* la base du cœur; il vit ainsi disparaître la fonction du vagus dans les cas où il employait un liquide normal de Ringer de même composition, mais sans *KCl*. Il put ensuite faire renaître cette fonction par addition d'une substance radio-active en proportion équiradio-active, de la même manière que celle qui a été décrite par ZWAARDEMAKER et FEENSTRA pour l'automatisme de cœur de grenouille (36).

Dans le second groupe d'expérience, il perfusa le ventricule du cœur. En laissant passer un liquide sans *potassium* il vit d'abord augmenter l'excitabilité du vagus, ainsi que LUDWIG et LUCHSINGER le remarquèrent déjà, et diminuer ensuite considérablement. Si le cœur s'arrêtait au bout d'un certain temps par suite d'un manque de potassium, il lui rendait son automatisme par addition de nitrate d'uranyle en quantité équiradio-active. La fonction du vagus se rétablissait alors en même temps, d'une manière complète.

Dans toutes les expériences qui ont pour but d'empêcher l'action inhibitrice du vagus du cœur, il existe deux possibilités: ou bien la continuité du nerf, ou la jonction myoneurale, est endommagée, ce qui supprime la fonction, ou bien le mécanisme a lieu normalement, mais son action est compensée. Comme, dans le parcours du vagus, le ganglion parasympathique se trouve situé du côté externe du cœur, il est très facile de l'influencer. Selon toute probalité les résultats de LOEWI (33), obtenus par humectation, et la première série des expériences de LELY (5), par *dépôt de gouttes* des liquides sur la base du cœur, reposent sur une mise hors d'action de la synapse neuro-ganglionnaire. Cette conception est d'autant plus probable que LELY lui-même a remarqué que l'automatisme du muscle cardiaque s'établit sous l'influence de rayons bêta, même dans l'aspersion par un liquide de Ringer contenant des rayons alpha. Par une excitation électrique on pouvaint toujours éveiller des extra-systoles, ce qui n'est pas faisable dans un automatisme alpha (M. DEN BOER (37)). Il n'y avait donc rien ou presque rien de changé dans l'intrérieur du cœur. Ces différents groupes d'expériences montrent donc simplement qu'un certain degré de rayonnement radio-actif est nécessaire pour un bon fonctionnement de la synapse neuro-ganglionnaire. Ceci est également rendu probable pour quelques autres synapses (38).

Dans les expériences de perfusion où la fonction du nerf vague se perd, on peut imaginer deux explications; ou bien la synapse myoneurale est endommagée par le liquide de perfusion, ce qui entrave la fonction du vagus, ou bien le liquide nutritif contient une substance qui contrarie l'action normale. Selon toute probabilité, la synapse myoneurale est endommagée dans les expériences originales de SCHIFF, ainsi que dans celles qui ont montré la nécessité de *Ca*. Ceci est nettement le cas dans les expériences de KOLM et PICK (24). Par analogie avec les premiers résultats de LELY il faut, en même temps, admettre la nécessité d'un certain rayonnement radio-actif pour la synapse myoneurale, et ainsi s'expliquent les expériences de perfusion. Mais, si on examine si on peut les mettre d'accord avec les observations de HOWELL, on se heurte à des difficultés toutes spéciales. Par suite de l'antagonisme radio-physiologique, il est impossible de se figurer une intoxication par le potassium chez un cœur qui bat sous l'influence de l'uranium. Mais on ne peut pas en conclure que la libération du potassium ne peut pas conduire à un arrêt, car la possibilité n'est pas du tout exclue que le potassium libéré forme un équilibre avec l'uranium. Alors aussi le cœur arrivera au repos, et on obtient alors un état qu'on ne pourra distinguer que difficilement d'un arrêt par le nerf vague. Il n'est cependant pas probable qu'un tel équilibre s'établira en règle générale, et c'est pour cette raison que j'ai répété les expériences de LELY sur l'anguille, la tortue, la grenouille et la lamproie.

Dans mes expériences faites sur l'anguille et la tortue (46), l'effet de l'excitation du vagus était visiblement affaibli lors d'une perfusion à l'urane. Tout effet chronotrope disparaissait souvent et on remarquait seulement une modification inotrope. L'indépendance des différentes propriétés du cœur (chronotropie, inotropie, dromotropie et tonotropie) avait déjà été établie dans notre laboratoire par WOLTERSON (48). Il est donc nécessaire de considérer séparément chaque propriété. La tonotropie nous conduit très souvent dans une mauvaise voie, parce que l'étude en est contrariée par les mouvements mêmes de l'animal, et, ainsi que le dit EINTHOVEN: „l'imagination peut toujours jouer des tours au chercheur" (41). Aussi me suis-je affranchi de cette espèce de phénomènes dans ma dissertation et je le ferai encore ici. La dromotropie n'est pas aussi trompeuse dans ses manifestations. Mais, au point de vue technique, elle est bien plus difficile à étudier, de sorte que, après avoir fait sur l'anguille quelques expériences, avec enregistrement simultané des 4 subdivisions du cœur, j'ai renoncé provosoirement à un examen plus approfondi. Restent

donc encore les effets chronotrope et inotrope. Ce n'est que dans certains cas de perte de forces extrême, qu'il peut être difficile de distinguer les effets chronotrope et inotrope. Mais même si on se borne à ces deux propriétés, la question se pose encore toujours de savoir si les variations dans la conduite du cœur dans les états alpha et bêta, lors d'une excitation du vagus, doivent être attribuées à la présence, ou non, du potassium comme principe actif (HOWELL), ou bien à un dosage plus ou moins exact des rayons, par lequel le synapse laisse passer l'excitation plus ou moins facilement.

Afin de pouvoir disposer non seulement d'un plus grand nombre d'expériences, mais obtenir aussi une certaine variété dans les animaux d'épreuve, et afin d'exclure ainsi, autant que possible, les cas fortuits, j'ai cherché un nouvel animal pour poursuivre mes recherches.

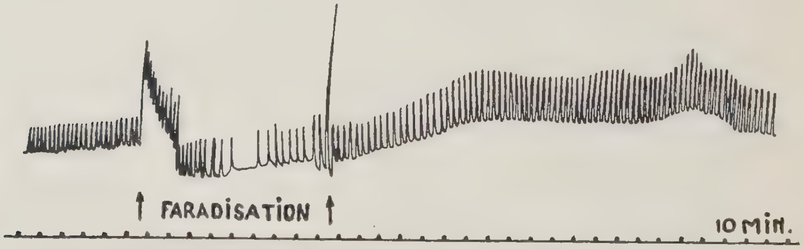
J'ai trouvé ainsi le *Petromyzon fluviatilis*. L'existence de nerfs cardiaques régulateurs n'avait pas encore été montrée jusqu'ici chez cet animal. Cependant, en 1906, CARLSON découvrit que chez le Petromyzon de Californie, le système nerveux central peut exercer, sur l'action du cœur, des influences accélératrices et probablement aussi inhibitrices (42). Il était donc probable qu'il en serait de même chez les cylostomes indigènes; mais mes premiers essais dans cette direction échouèrent. Plus tard, cependant, je réussis à démontrer, d'une manière fort convaincante, la présence aussi bien de nerfs accéléraeurs que de nerfs ralentisseurs (43).

Afin d'éviter les mouvements propres de l'animal, je curarisais préalablement celui-ci. Une paralysie complète des muscles du squelette n'est obtenue, chez les poissons, que par très fortes doses (44). Pour mes animaux d'expérience j'ai employé 4 mgr. de curare, dont 2 mgr., injectés intrapéritonéalement, étaient capables de paralyser au bout de 7 minutes 220 gr. rat. Le curare influence également une fonction du vagus (45), mais cet inconvénient put être évité par la technique suivie, parce que les extrémités du nerf vague se rétablissent plus rapidement que l'innervation motrice.

Le Petromyzon fut laissé tranquille après l'injection, jusqu'à ce qu'il ne présentait plus aucun réflexe de position. La poche branchiale aussi est alors tout à fait arrêtée. A ce moment le cerveau fut séparé du reste du système nerveux par une section passant derrière les deux yeux. Le cerveau et la moelle épinière furent ensuite mis à nu jusqu'à la 2de ouverture branchiale. On place alors une canule en verre droite dans la veine cave de droite et de là le corps de l'animal, étendu sur le ventre, est perfusé pendant un certain temps par un liquide de Ringer contenant 6½ gr. *NaCl*, 200 mgr. $NaIICo_3$, 200 mgr.

$CaCl_2$, 200 mgr. KCl (45). L'excès de curare est éliminé ainsi peu à peu. L'oreillette est fixée à un levier, sous l'animal, à travers une ouverture dans le péricarde cartilagineux. Deux minces électrodes de platine sont ensuite fixées d'une manière bien visible sur le fond du 4e ventricule à l'endroit du style inscripteur, là où se trouve le centre du vagus. Chez des animaux fortement curarisés, il s'écoule bien souvent un temps assez long avant qu'une action ne devienne visible. A ce moment cependant l'animal est tout à fait tranquille et on peut être sûr de n'enregistrer que les mouvements du cœur. Les électrodes sont réunies à la bobine secondaire d'une glissière de DU BOIS-REYMOND, munie d'un marteau de NEEF. Dans le circuit primaire se trouve un accumulateur. Le signal de PFEIL, qui était parfois employé, ne pouvait pas être mis en shunt; il fut donc placé dans le circuit primaire. Les distances des bobines trouvées (D. B.) sont alors plus grandes que lorsque le signal n'est pas intercalé. Ce mode d'excitation conduisant au but. La synapse cardiaque se rétablissait, sous l'influence du liquide de Ringer, plus tôt que celles des muscles moteurs, ce qui fait qu'il était possible d'observer l'influence de l'excitation du centre du vagus, sans que l'irritation inévitable des autres noyaux et voies qui se trouvent sur le fond du 4e ventricule, se manifestât périphériquement. Des mouvements de la poche branchiale, qui était également innervée par le nerf vague, ne purent évidemment pas être évités; mais à l'encontre des constatations de CARLSON, ils ne gênaient pas. Ma première expérience déjà montra que le nerf vague est parfaitement excitable lors d'une perfusion à l'urane. C'est ainsi que l'on voit dans la fig. 2 que, lors d'une longue

Fig. 2.



Coeur de *Petromyzon fluviatilis* in situ, perfusé par un liquide de Ringer dont le potassium est remplacé par 15 mgr. $UO_2(NO_3)_2$. Le vagus est excité pendant 1 min. 15 sec. D. B. 143. On voit d'abord un eflet chronotrope fortement positif, puis nettement négatif.

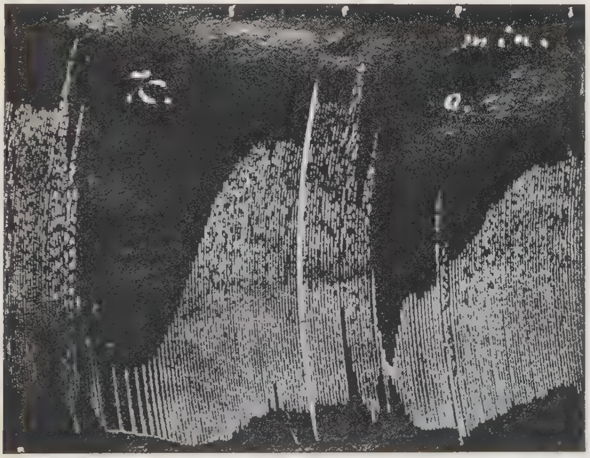
Temps en 10 sec.

excitation d'un cœur perfusé par 15 mgr. $UO_2(NO_3)_2$ par litre, les

nerfs cardiaques se comportent exactement de la même manière que lors d'une perfusion normale. Chez cet animal l'effet accélérateur précède toujours l'arrêt du vagus, mais celui-ci se produit ensuite invariablement. Comme il m'est arrivé d'observer un arrêt du vagus isolé, sans accélération préalable, on ne peut pas définir l'arrêt comme étant un „after effect" de l'accélération. Si l'excitation est mainteneu, on aboutit à un „escape" du vagus, et le cœur continue à battre sans aucune irrégularité. La succession des faits est donc tout à fait conforme aux constatations de LELY. Mais, pour prouver rigoureusement qu'un rayonnement radio-actif est nécessaire à une excitation du nerf vague, il faut encore montrer que l'excitabilité disparaît par une perfusion inactive, pour être ensuite rétablie par des rayons alpha; ce qui est la démonstration fournie par LELY.

La curarisation amena cependant, dans de pareilles expériences, une complication désagréable. Comme le curare était constamment éliminé,

Fig. 3.



Coeur de *Petromyzon fluviatilis* in situ. Excitation électrique du noyau du vagus dans la moelle allongée. Glissière de Bois-Reymond. D. B. 2 volts.

A. Liquide de Ringer contenant *KCl.*

B. Liquide de Ringer sans *KCl.*

Echelle des temps en minutes.

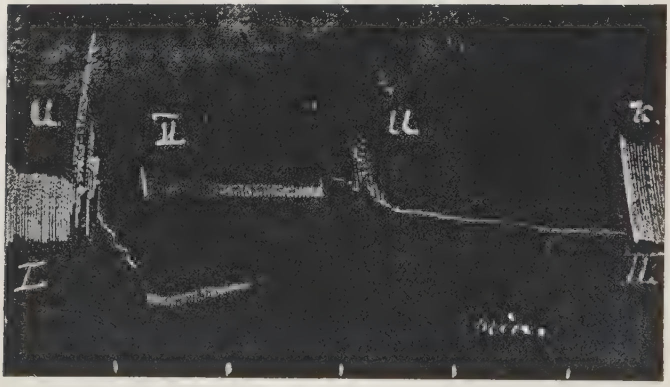
la sensibilité indirecte des muscles striés à une excitation électrique devenait aussi continuellement plus grande. Ceci rend impossible l'em-

ploi d'animaux curarisés lorsqu'il s'agit d'étudier les variations d'excitabilité. Lorsque j'eus donc trouvé, d'une manière empirique, la technique exacte, j'ai laissé le curare de côté et j'ai laissé se produire, quand il le fallait, les mouvements gênants de l'animal.

J'ai constaté maintenant que, tout comme SCHIFF l'avait trouvé pour la grenouille, chez le Petromyzon aussi l'excitabilité du nerf vague disparaît par suite d'un lavage du potassium. La fig. 3 montre que les pulsations subissent d'abord une influence chronotrope négative très forte (en *A*), tandis qu'après une perfusion au moyen d'un liquide exempt de potassium la même excitation reste sans effet (en *B*). Ainsi que cela a déjà été décrit plus haut, ici aussi l'effet inotrope dure plus longtemps que l'effet chronotrope.

Si, après avoir constaté une diminution dans l'excitabilité, on perfuse le cœur au moyen d'un liquide de Ringer contenant de l'urane, on voit, dans un grand nombre de cas, réapparaître l'excitabilité du vagus, ainsi que LELY l'avait indiqué; mais on remarque en même temps qu'après chaque excitation la restauration inotropique se fait attendre pendant un temps excessivement long, et finalement ne se rétablit pas du tout. La fig. 4 montre le retour de l'excitabilité sous l'influence

Fig. 4.



Coeur de *Petromyzon fluviatilis* in situ. La fonction du vagus avait d'abord disparu par le manque de potassium. En I: ré tablissement par addition d'urane, l'inotropie négative subsiste longtemps. Une seconde excitation en II donne, dans l'état d'urane aussi, un effet chronotrope et une inotropie négative maxima. En III les contractions deviennent brusquement plus grandes après une addition de potassium.

Echelle des temps en minutes.

de l'urane (I, II), mais on peut y voir aussi combien le cœur s'est affaibli par suite de ces excitations répétées dans l'état d'urane. Si on ajoute maintenant du potassium, le cœur reprend tout à fait ses forces. Tout se passe donc comme si, lors de l'excitation du nerf vague, on enlevait au cœur une substance qui est bien régénérée en présence de potassium, mais non en présence d'urane, et qui est d'une importance capitale pour l'énergie du cœur. Il est le plus simple de se représenter cette substance comme une combinaison du potassium, qui est éliminée, une hypohèse qui se rattache aux idées de HOWELL.

En résumé, j'arrive donc aux résultats suivants:

1°. Le rameau cardiaque du nerf vague peut être excitable, aussi bien lors d'une perfusion du cœur avec un liquide de Ringer contenant du potassium qu'avec un liquide sans potassium, mais contenant de l'urane.

2°. Dans certains cas le vagus n'est pas excitable lors d'une perfusion au moyen de liquide de Ringer contenant du potassium, tandis qu'on constate qu'il l'est lors d'une perfusion avec un liquide contenant de l'urane.

3°. Chez *Petromyzon fluviatilis,* une excitation du noyau du nerf vague est, la plupart du temps, suivie d'abord d'une accélération, puis d'un ralentissement ou d'un arrêt. Dans certains cas l'accélération fait défait et on ne trouve qu'un effet chronotrope négatif isolé. Dans d'autres cas on observe uniquement une accélération dans le rythme des contractions du cœur.

4°. Un rameau cardiaque du nerf vague excitable dans une perfusion au moyen de liquide de Ringer contenant du potassium, perd son excitabilité, lors d'une perfusion du cœur par un liquide exempt de potassium (conformément aux observations de SCHIFF et d'autres). Après addition d'une quantité équiradio-active d'urane, l'effet du vagus se rétablit (conformément à LELY).

5°. Une excitation répétée du vagus dans l'état d'urane est nuisible à l'énergie du cœur.

Aucun de ces faits n'est en contradiction avec la manière de voir de HOWELL, d'après laquelle, lors d'une excitation du vagus, du potassium est libéré en si grande quantité qu'il se produit une intoxication locale et passagère due au potassium.

Ceci découle des considérations suivantes:

Lors d'une perfusion avec un liquide de Ringer contenant du potassium, le vagus exerce une action inhibitrice sur l'action du cœur, sauf dans le cas où la quantité de potassium dans le liquide de perfusion même est trop grande, car alors l'augmentation de la quantité de K

est relativement trop petite. Une inhibition par le vagus est également possible lors de l'emploi d'un liquide contenant de l'urane, à moins que l'action toxique du potassium ne soit trop fortement diminuée par l'urane (radio-antagonisme physiologique entre l'action du potassium et de l'urane).

Dans le cas de l'antagonisme le résultat est entièrement déterminé par les quantités qui se trouvent en présence. Il est naturel de songer à une action trop faible du potassium dans le cas d'un cœur qui reste insensible lors d'une perfusion avec un liquide de Ringer de trop forte teneur en potassium, mais qui est bien excitable lors d'une perfusion avec une solution de Ringer contenant de l'urane. Il en est de même pour un cœur d'été chez lequel le vagus devient excitable lors d'une perfusion à l'urane, tandis qu'il ne l'est pas normalement sous l'effet d'une perfusion au potassium. Car dans une excitation du nerf vague dans l'état d'urane il se présente en général trois possibilités:

Ou bien la quantité de potassium libérée est trop faible pour compenser l'uranium présent et on trouve une diminution ou une absence de l'effet;

Ou bien il se produit un arrêt par le fait que la quantité de potassium libérée est exactement celle nécessaire pour compenser l'urane présent dans le liquide;

Ou bien encore, malgré la présence d'urane, la quantité de potassium libérée est suffisante pour agir toxiquement, et on retrouve alors un effet du vagus relativement peu affaibli.

HOWELL explique la disparition de l'excitabilité du vagus dans la perfusion au moyen d'un liquide exempt de potassium par un manque de potassium qui peut être libéré. Le retour de l'excitabilité lors d'une perfusion à l'urane est, à première vue, tout à fait en contradiction avec cette manière de voir. La pauvreté en potassium reste, dans ce cas, la même. Mais comme, dans le cas d'absence de cet effet, la mise en liberté de potassium ne doit pas tout à fait être suspendue, il existe toujours encore la possibilité que la quantité de potassium libérée soit tout juste assez grande pour donner naissance à un équilibre, qu'il est impossible de dinstinguer d'un arrêt par le vagus. Pour cette raison il est impossible de se servir de ce fait comme argument contre la théorie de HOWELL.

Si on veut que le cœur, qui a perdu du potassium par suite d'une excitation du nerf vague, revienne dans le même état qu'avant l'excitation, il faut combler le deficit. Ceci ne se produit pas dans les cas où le cœur a d'abord perdu du potassium par suite d'une perfusion exempte de potassium, et continue ensuite à battre au moyen d'urane.

Une excitation du vagus provoque dans ce cas une lésion qui est irréparable. Elle ne se trahit pas dans une chronotropie, mais bien dans le fait que le cœur ne retrouve pas sa force. La théorie de HOWELL donne donc également une explication de ce fait. Comme une excitation du nerf vague met évidemment en liberté une substance diminuant l'action superficielle (49), j'ai parlé d'une combinaison du potassium sans toutefois entendre par là que cette action superficielle soit liée à la combinaison avec le potassium.

BIBLIOGRAPHIE.

1. Schiff, Arch. des Sc. phys. et nat., LXIII, 16, 1878.
2. Schiff, Gesamm. Beiträge zur Physiol., II, 727, Lausanne, 1894.
3. Schiff, Arch. des Sc. phys. et nat., I. c., 23.
4. Ludwig et Luchsinger, Pfl. Arch., **25**, 211, 1881.
5. Lely, Thèse de doctorat, Utrecht, 1918.
6. Schiff, Beiträge, II, 726.
7. Borisowith, Thése, Varsovie; cité d'après Schiff, Arch. des Sc. phys. et nat., l. c., 29.
8. Harrington, Amer. J. of physiol., I, 385, 1898.
Par une communication personnelle du prof. Arthus de Lausanne, ancien professor à l'Université de Fribourg, je sais qu'une excitation du vagus chez le chien a toujours été impraticable comme expérience de cours à Berne et à Fribourg. Le prof. Dhérè y réussit cependant à Fribourg, mais en employant une intensiié de courant bien plus forte que dans toute autre expérience.
9. Muskens, Amer. J. of Physiol., I, 492, 1989.
10. H. Zwaardemaker, Versl. Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, 29 Jan. 1921, t. XXIX.
11. S. de Boer, Onderzoekingen, Physiol. Lab. Utrecht, (5), XIX, 254, 1918.
12. Löwit, Pfl. Arch., **25**, 469 et 475, 1881.
13. Wybauw, Arch. int. de Physiol., II, 198, 1904.
14. Asher, Verh. des XXI Kongresses f. innere Med., Leipzig, 1904.
15. Busquet et Pachon. Journ. de Physiol., XI, 805, 1909.
16. Howell, Amer. J. of Physiol., V, 280, 1905.
17. Ten Cate, Arch. néerl. de Physiol., **6**, 260, 1922.
18. Mines, Journ. of Physiol., XIII, 251, 1911.
19. Hagan et Ormond, Amer. J. of Physiol., XXX, 105, 1912.
20. Brine, Amer. J. of Physiol., XLIV, 171, 1917.
21. Tigerstedt, Physiologie des Kreislaufs, II, 368, 2e éd.
22. Busquet et Pachon, Journ. de Physiol., XI, 851, 1909.
23. Burridge, Journ. of Physiol., LI, 45, 1917.
24. Kolm et Pick, Pfl. Arch., **190**, 108, 1821.
25. Höber, Pfl. Areh., **182**, 104, 1920.
26. Rieser et Neuschloss, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol., **91**, 268, 1922.
27. Bottazzi, Arch. de Physiol., XXVIII, 882, 1896.

28. Howell et Duke, Amer. J. of Physiol., XXI, 51, 1908.
29. Hemmeter, Bioch. Zeitschr., LXIII, 104, 1914.
30. Hemmeter, Bioch. Zeitschr., LXVI, 437, 1904.
31. Gaskell, The involantary nervous system, p. 86, 1916.
32. Asher, Pfl. Arch., **193**, 84, 1922.
33. Loewi, Pfl. Arch., **193**, 200, 1922.
34. Zondek, Arch. f. exp. Pathol. und Pharmacol., **87**, 342, 1920.
35. Brinkman et van Dam, Pfl. Arch., **196**, 67, 1922.
36. H. Zwaardemaker et T. P. Feenstra, Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam., 1916.
37. M. den Boer, Thèse de doctorat, Utrecht, 1921.
38. K. T. A. Halbertsma, Thèse de doctorat, Utrecht, 1922.
39. J. B. Zwaardemaker, Thèse de doctorat, Utrecht, 1922.
40. Carlson, Amer. J. of Physiol., XVI, 230, 1906.
42. J. B. Zwaardemaker, Versl. Kon. Akad. v. Wetensch., Amsterdam, XXXII, n°. 3, 403.
44*a*. J. Schiffer, Arch. f. Anat. u. Physiol., p. 453, 1868.
b. J. Steiner, ibid., 1875.
c. Boll, Mon. Ber. d. Kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch., nov. 1875.
d. J. Steiner, Das amerikanische Pfleilgift Curare, p. 56.
c. et *d*. sont cités d'après R. Boehm, dans Handbuch der experimentellen Pharmacologie, II, 1e partie, p. 83.
45. R. Boehm, l. c., p. 202.
46. J. B. Zwaardemaker, Thèse de doctorat, Utrecht, 1922.
47. Wolterson, Thèse de doctorat, Utrecht, 1907.
48. Einthoven, Arch néerl. de Physiol., II. 494, 1918.
49. Brinkman et van Dam, Journ. of Physiol., p. 379, 1923.

MOUVEMENTS AUTOMATIQUES DU CANAL DIGESTIF ET BIORADIOACTIVITÉ [1])

PAR

H. ZWAARDEMAKER.

Pendant toute la vie, jour et nuit, le canal digestif exécute, dans toutes ses subdivisions, des mouvements qui présentent un caractère automatique. La signification biologique de ces mouvements n'est pas toujours claire, mais, pour ce qui regarde l'estomac et les intestins, elle se rattache probablement aux fonctions de digestion et de résorption.

La question de savoir si ces mouvements doivent être appelés myogènes ou neurogènes a donné naissance à une longue polémique, mais on arrive petit à petit à considérer comme probable que les mouvements réellement rythmiques ont leur origine immédiate dans les cellules musculaires et que le système nerveux fait uniquement fonction de régulateur. [2])

Les mouvements rhythmiques de l'œsophage, décrits e. a. par B. BAKKER dans sa thèse [3]), continuent leur travail pendant 7 à 9 jours après la mort de l'animal, même si le système nerveux périphérique est paralysé perpétuellement par une grande dose de nicotine (fig. 1).

Le problème se complique d'ailleurs du fait que, quelle que soit l'orgine, il faut distinguer différentes formes de mouvements.

La forme qui saute le plus aux yeux et la plus compréhensible au point de vue fonctionnel est celle qui se fait rapidement et donne lieu soit à un rétrécissement soudain, suivi d'un élargissement, soit à un mouvement oscillatoire; les deux modes peuvent, d'ailleurs, être combinés systématiquement en un mouvement dit péristaltique, c. à d. un rétrécissement avec déplacement, précédé d'un élargissement avec

---

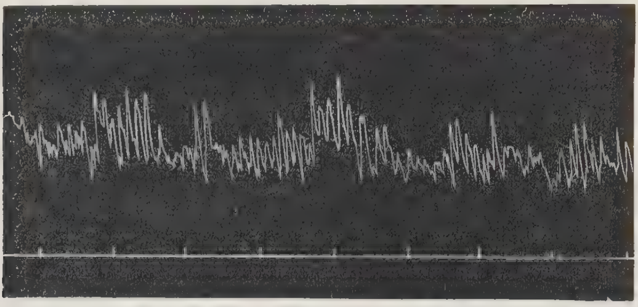
[1]) Extrait der Arch. Neerl. de Physiol. T. 10 p. 1 1925.

[2]) Comparez: Gunn et Underhill, Qu. J. of exp. Physiol., **8**, 273, 1914; Alvarez et Mahoney, Am. J. of Physiol., **45**, 342, 1908; **58**, 476, 1921; **69**, 421, 1922; Carlson, Am. J. of Physiol., **61**, 1922; Garrey, J. of gen. Physiol. **3**, 41, 1920.

[3]) B. Bakker, De automatische bewegingen van den œsophogus en radioactiviteit, Utrecht 1924.

relâchement, et ceci se propageant le long du canal (d'après ce qu'on appelle la „law of the intestine"). On ne décrouvre l'autre forme de

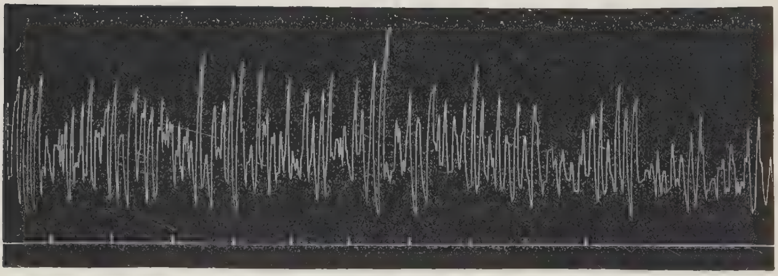
Fig. 1.



Mouvements automatiques d'un œsophage de grenouille, qui est resté pendant 2 × 24 heures sous l'influence continuelle de nicotine. Le liquide ambiant contenait 0,04 ‰ de nicotine. 1 cm. = 24 min.

mouvement que lors d'un examen minutieux ou par enregistrement. Les mouvements ont lieu, dans ce cas, avec une excessive lenteur et rarement avec grande régularité. Ce sont les contractions extraordinairement continues et de longue durée, ou les relâchements que l'on voit se succéder sans aucun ordre en apparence (fig. 2).

Fig. 2.



Contractions automatiques de l'état de potassium superposées à des variations du tonus.

Œsophage de grenouille, baigné de façon constante par du Ringer à potassium. Enregistrement dans le sens de la longueur. Des contractions en tous points analogues se produisent dans une direction circulaire. 1 cm. = 24 min.

Le premier groupe de mouvements a reçu le nom de contractions, le second celui de contractures, ou variations du tonus. Ces deux espèces peuvent se présenter sous forme de phénomènes périodiques

automatiques. Dans les graphiques ils se superposent, la période du premier mouvement étant beaucoup plus petite que celle du second. On attribue aux contractions une force motrice, à la contracture seulement un pouvoir de déplacement. L'énergie mécanique, transmise ainsi par le muscle au contenu intestinal, n'est pas négligeable dans la contraction, tandis qu'elle est très faible dans la contracture, ce qui est évident car, pendant la même durée, le produit de la force par le chemin parcouru atteint, dans le premier cas, une valeur assez importante, tandis que dans le second cas il ne se produit qu'un travail insignifiant. D'accord avec cela est le fait que, dans une contraction, de l'oxygène est consommé en quantité facilement mesurable; dans une contracture, au contraire, la quantité d'oxygène employée est trop petite pour pouvoir être mesurée.

Si l'on considère les phénomènes d'un point de vue général, une subdivision en trois rubriques est la plus naturelle:

1°. La rubrique de la contracture, ou, dans le cas d'une modification périodique de cette dernière, les soi-disant oscillations du tonus, qui ont lieu d'une façon excessivement lente.

2°. La rubrique des contractions, qui restent locales, avec relâchement sautant immédiatement aux yeux par la rapidité de leurs modifications.

3°. La rubrique des contractions courantes, qui fait progresser systématiquement le contenu (péristaltiquement).

Pour le n°. 1 personne n'invoque l'aide d'une action nerveuse, quoiqu'une excitation directe puisse provoquer un accroissement ou une diminution de l'état de contracture, et qu'une excitation indirecte par la voie d'un nerf extra-intestinal puisse avoir la même influence.

Pour le n°. 2, les mouvements pendulaires, se montrant dans l'intestin des mammifères, depuis GUNN et UNDERHILL [1]) la plupart des physiologistes sont partisans de la théorie myogène, quoiqu'à vrai dire en Allemagne les savants aient quelque difficulté à abandonner l'ancienne conception de l'origine dans le plexus mesentericus Auerbachii.

Même pour les mouvements péristaltiques l'opinion d'ALVAREZ et MAHONEY [2]), d'après laquelle on doit arriver ici aussi à une représentation purement myogène, se fraie positivement un chemin.

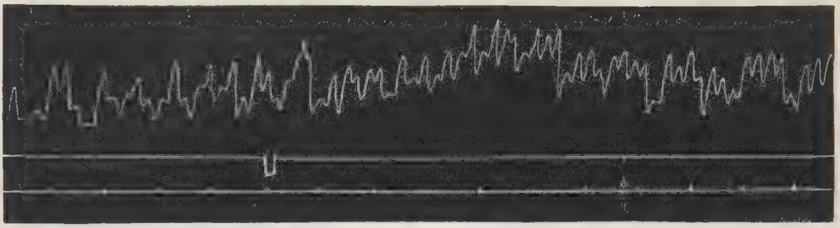
La question de savoir de quelle manière des mouvements primitivement myogènes pourraient être mis sous l'influence du système ner-

---

[1]) Gunn et Underhill, Qu. J. of exp. Physiol., 8, 275, 1914.
[2]) Alvarez et Miss Mahoney, Am. J. of Physiol., 69, 421, 1922.

veux, a été résolue de differentes manières. Nous y reviendrons à une autre occasion.

Fig. 3.



Effet moteur d'une excitation du nerf vague, préparé de manière à être libre, sur l'œsophage de grenouille. Après une courte période latente on voit le rythme des contractions automatiques devenir plus rapide, et il se développe en outre une contracture. 1 cm. = 3 min.

A. Mouvements de l'oesophage[1]).

Chez les mammifères les mouvements dans la partie inférieure de l'œsophage sont connus depuis longtemps. MAGENDIE[2]) les sentait déjà à l'aide du doigt introduit à partir de l'estomac, et SCHIFF[3]) les a décrits comme étant péristaltiques. Dans les derniers temps ils ont été étudies par J. R. PRAKKEN[4]). On rencontre également ces mouvements continus, plus ou moins péristaltiques, chez les animaux inférieurs. Mais là ils présentent un rythme beaucoup plus lent. BOTAZZI[5]) les a décrits minutieusement et C. E. BENJAMINS[6]) a recherché leur relation avec la bioradioactivité.

Il enleva l'organe au corps d'une grenouille et le mit dans un liquide de Ringer sans potassium. Lorsque celui-ci était renouvelé convenablement les mouvements se perdaient au bout de 1 à 2 jours. Une addition de potassium les faisait revivre au bout de quelques heures. On constata qu'on pouvait remplacer le potassium par de l'urane (fig. 4). Dans ces derniers temps BAKKER a repris ces recherches et étendit, pour un même organe, l'étude des mouvements sur une periode de 3 à 5 jours. Il laisse l'œsophage en communication avec le nerf, le nerf vague. Les premiers jours celui-ci se montra excitable, exerçant

---

[1]) B. Bakker, Thèse de doctorat, Utrecht, 1924, p. 4.

[2]) F. Magendie, Précis élém. de Physiol., 5e éd., p. 282, Paris, 1828 (cité d'après Prakken). L'éd. de 1825 ne contient pas encore cette remarque.

[3]) M. Schiff, Lec. s. l. physiol. de la digestion, II, 330, 1868.

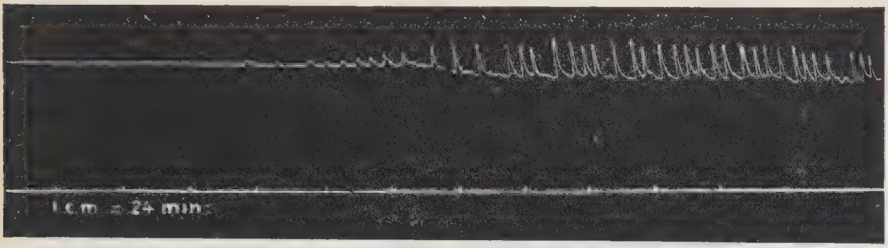
[4]) J. R. Prakken, Arch. Néerl. de Physiol., IV, 488, 1920.

[5]) F. Bottazzi, Pflügers Archiv., **44**, 136, 1906.

[6]) C. E. Benjamins, Ned. Tijdschr. v. Gen., 1921, II, 776.

aussi bien une action inhibitrice sur le cœur que renforcant les mouvements de l'œsophage, mais le troisième jour et les jours suivants

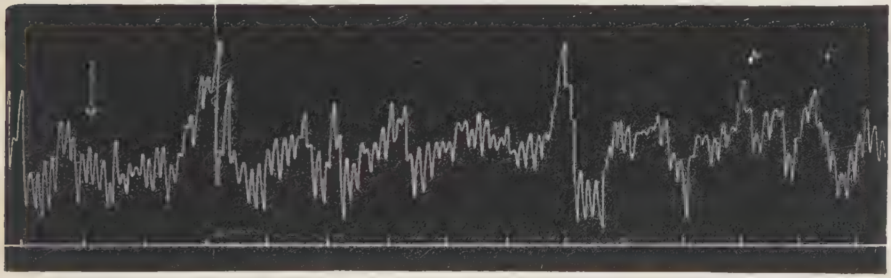
Fig. 4.



(Œsophage de grenouille in situ. Perfusion par les voies circulatoires. Rétablissement des mouvements par un liquide de Ringer contenant de l'uranium (15 mgr. de nitrate d'uranyle p. l.), après arrêt de l'automatisme par suite de l'enlèvement du potassium.

l'excitabilité du nerf avait disparu. Les mouvements de l'œsophage continuaient cependant, à condition que la solution de Ringer contînt

Fig. 5.

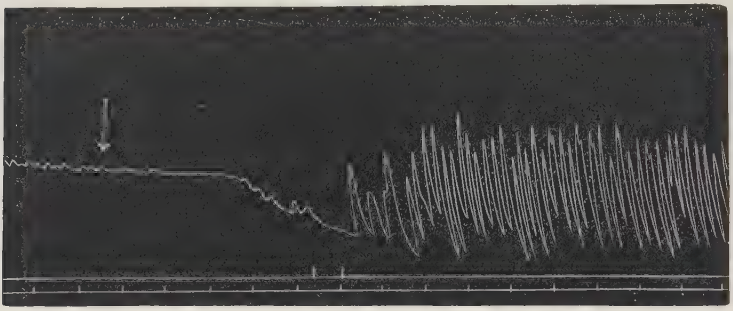


Mouvements automatiques et variations du tonus chez un œsophage de grenouille. Le liquide ambiant, continuellement renouvelé, contenait 25 mgr. de nitrate d'uranyle par litre et se composait, pour le reste, d'une solution de Ringer sans potassium. 1 cm. = 12 min. A l'endroit de la flèche addition de 25 mgr. de nitrate d'uranyle.

une quantité suffisante de potassium ou d'uranium. Les jours suivants aussi une soustraction du constituant radioactif amenait un arrêt, et un renouvellement de la dose enlevée provoquait le rétablissement du mouvement, qu'il s'agît de potassium ou d'urane. Les mouvements du potassium étaient, il est vrai, d'ordinaire plus vigoureux que ceux de l'urane, mais le rythme était à peu près le même.

Les expériences de BAKKER surtout sont très nombreuses. De pareilles expériences ne peuvent être faites que pendant l'hiver, dans une chambre légèrement chauffée, car l'été il se produit, au bout de quelques jours, une putréfaction partielle dans l'organe encore en mouvement. La difficulté est évidemment d'enlever à temps le potassium qui

Fig. 6.



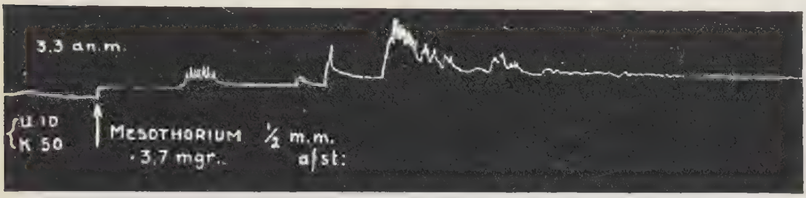
Le réveil des contractions aussi bien que de l'excitabilité du nerf vague, par addition au liquide de perfusion, à l'endroit de la flèche, de 20 mgr. de nitrate d'uranyle et en même temps de 300 mgr. de fluorescéinate de sodium p. l., après un arrêt presque complet par suite de la soustraction de potassium. 1 cm. = 12 min.

se trouve dans l'organe. Aussi longtemps que cet enlèvement n'a pas eu lieu complètement, les mouvements ne cessent pas. D'ailleurs, le potassium resté dans l'organe rend plus difficile la reprise de l'automatisme sous l'influence de l'urane. Dans ce dernier cas il peut être utile d'ajouter de la fluorescéine comme sensibilisateur. Mais il faut alors prendre une grande quantité de cette substance, savoir 300 mgr. par litre p. ex., ainsi que l'a fait BAKKER.

Comme le montrent les figures, l'action de l'urane et du potassium est donc identique pour ce qui regarde la période de l'automatisme et aussi au point de vue de la manière dont se succèdent les contractures différentes. Dans le premier cas c'étaient les ions de potassium qui rétablissaient les mouvements, dans le second les ions d'uranyle. La seule propriété que ces deux espèces d'ions ont en commun est leur radioactivité. A part cela ils diffèrent énormément. Le potassium est un ion univalent; l'uranium, comme ion d'uranyle, est bivalent; le potassium est léger et possède un volume atomique considérable, l'uranium est lourd et son volume atomique est faible. Ils agissent cependant de même. Par cela même il est déjà probable que la propriété commune à ces deux éléments, la radioactivité, constitue ici le

principe actif. C'est très probablement celui-ci qui a pour effet de rétablir dans l'oesophage au repos les mouvements spontanés. BENJAMINS fournit la preuve convaincante en produisant les mêmes effets que l'on obtient en ajoutant du potassium au liquide de Ringer sans potassium, par une exposition de l'organe au rayonnement du méso-

Fig. 7.



Œsophage de grenouille isolé, dans une solution de Ringer sans potassium; arrêt au bout d'un jour. $9^h\ 45^m$: plongé dans un liquide contenant 10 mgr. de nitrate d'uranyle et 50 mgr. *KCl* p. l., continuellement renouvelé; l'arrêt continue. $3^h\ 30^m$: irradiation au mésothorium à $^1/_2$ mm. environ de distance (le mésothorium se trouvait dans une petite ampoule); d'abord contractions par groupes, au bout de $^1/_2$ h. faibles contractions régulières. $8^h\ 30^m$: irradiation à 2 mm. de distance; arrêt.

thorium venant de l'extérieur. La préparation était placée dans un petit ballon de verre à parois minces et avait une force équivalent à 3.7 mgr. de radium.

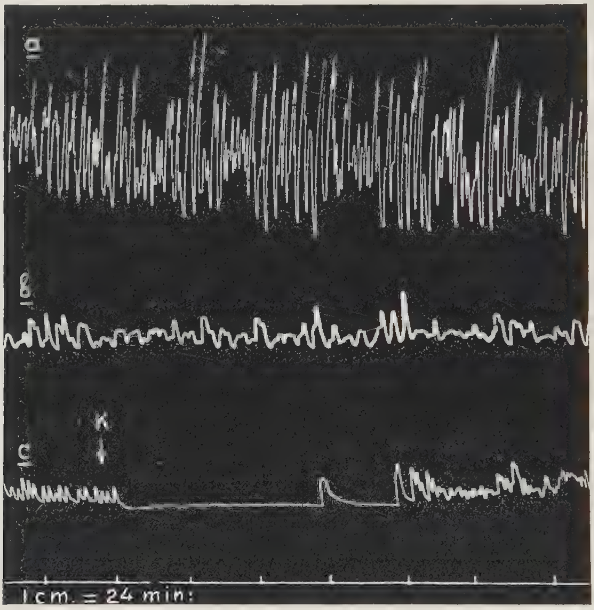
En admettant donc que le réveil de l'automatisme hors de l'état de repos, dans lequel l'organe avait été amené par soustraction de potassium, repose, sur un rayonnement corpusculaire, soit de caractère alpha, soit de caractère bêta [1]), il se pose immédiatement la question de savoir ce qui se passe lorsqu'on perfuse ou baigne l'organe d'abord par un liquide bêta, et immédiatement après par un liquide alpha, ou vice-versa, sans intervention du liquide de Ringer sans potassium. Le comportement de l'organe est alors différent. Dans certains cas on ne remarque rien de particulier. Les mouvements continuent tranquillement. Ils deviennent simplement un peu plus faibles dans l'état à l'urane et offrent sur la feuille d'enregistrement des sommets peut-être un peu moins aigus. Dans d'autres cas, mieux caractérisés, ils s'arrêtent très peu de temps après la transition, ou du moins ils

---

[1]) Pour les idées générales sur la signification d'un rayonnement corpusculaire pour la vie animale, voir: Erg. der Physiologie, **19**, 326, 1921, où se trouve un résumé des recherches antérieures de l'auteur.

atteignent un état dans lequel les contractions rythmiques sont pour ainsi dire invisible, pour faire place, au bout de quelques nouvelles heures, à de fortes contractions, mais maintenant d'une autre espèce. Nous avons pris l'habitude de désigner ces arrêts momentanés qui accompagnent généralement le passage d'un état de potassium dans

Fig. 8.



Paradoxe urane-potassium. Œsophage de grenouille insolé.

a. Mouvements énergiques spontanés durant la perfusion sans potassium (période initiale).

b. 24 heures plus tard, contractions plus faibles.

c. Après arrêt, ressuscitation par du Ringer à l'urane (25 mgr. p. l.).

La flèche indique le moment où l'on passe du Ringer à l'urane à du Ringer au potassium (250 mgr KCl p. l.). Paradoxe complet, de longue durée. Faible différence de tonus.

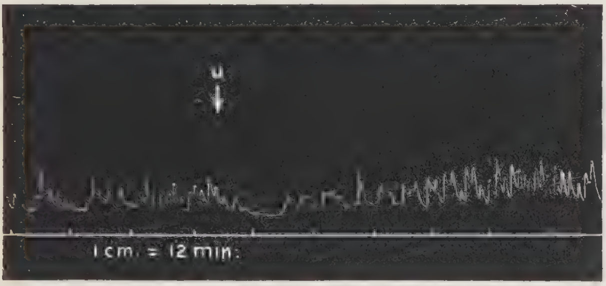
un état d'urane, ou inversement, sous le nom d'arrêts paradoxaux. Par analogie avec les paradoxes de la radiumphysiologie, du coeur [1]), nous devons les considérer comme des équilibres passagers. Pendant

---

[1]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, 24 févr. 1917; Proc., **19.** 1043.

le changement des liquides de perfusion, il doit se produire, à un certain moment, un mélange des deux liquides tel que dans le liquide des tissus, entre les cellules musculaires, on trouve une même quantité des deux espèces de rayonnement corpusculaire. Par suite de la perméabilité variable du réseau capillaire, ces instants ne coïncideront pas pour les différentes parties de l'organe, mais il arrivera parfois que des parties voisines se trouvent simultanément dans l'état que nous venons de supposer. Il faut, dans ce cas, attendre, l'expiration de la période réfractaire dans les muscles d'une telle partie; et si alors les deux radiations sont encore présentes en même quantité, les

Fig. 9.



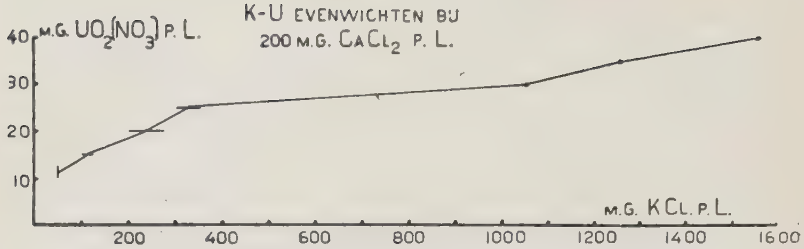
Paradoxe potassium-urane. Au moment indiqué par la flèche le liquide de Ringer contenant 300 mgr. de *KCl* p. l. est remplacé par du liquide de Ringer contenant 25 mgr. de $UO_2(NO_3)_2$. Paradoxe de courte durée avec faible différence de tonus.

conditions qui produisent un équilibre radiumphysiologique sont réalisées et l'équilibre se manifeste passagèrement.

L'antagonisme physiologique fut également retrouvé comme phénomène intentionnel et de longue durée. BENJAMINS trouva déjà deux équilibres, BAKKER en trouva encore quelques autres. Ils donnent ensemble le graphique suivant.

A tous moments le mouvement peut être rétabli à partir d'un tel équilibre, soit en entourant l'organe de liquide de Ringer sans aucune substance radioactive, soit en augmentant la dose de potassium, ou celle d'urane. Dans le premier cas l'ion de potassium est lavé plus vite que l'ion d'uranyle et le dernier prend donc le dessus; dans les deux autres cas, c'est l'ion en excès qui devient prédominant.

Fig. 10.



Equilibres potassium-urane dans une solution contenant 200 mgr. $CaCl_2$ p. l.

Tableau des doses
(en milligrammes de sel par litre).

10 à 12½	de	nitrate	d'uranyle	+	50	de	chlorure	de	potassium	donnent	un	équilibre.
15	»	»	»	+	100 à 125	»	»	»	»	»	»	»
20	»	»	»	+	225 à 275	»	»	»	»	»	»	»
25	»	»	»	+	300 à 350	»	»	»	»	»	»	»
30	»	»	»	+	1050	»	»	»	»	»	»	»
35	»	»	»	+	1250	»	»	»	»	»	»	»
40	»	»	»	+	1550	»	»	»	»	»	»	»

Les doses dans lesquelles BENJAMINS et BAKKER introduisirent des ions de potassium et d'urane dans leurs liquides de perfusion, correspondaient à peu près à celles que nous avons employées dans nos expériences sur le cœur [1]). Elles sont, comme on le sait, corpusculo-équivalentes, c. à d. que l'organe est soumis dans les deux cas à un bombardement d'environ le même nombre de coups en moyenne. De ce point de vue l'effet excitant pourrait être considéré comme étant de nature mécanique. L'annulation réciproque des actions du potassium et de l'urane, lorsqu'elles s'excercent au même instant, rend cette hypothèse inadmissible. Le bombardement est alors mainte fois plus intense, mais néanmoins l'effet est nul. Ceci nous obligea dans le temps et nous conduit actuellement encore à mettre en cause la charge des particules lancées dans l'organe. Pendant que le liquide circule, les particules émises traversent les parois. Au début, les éléments nerveux qui se trouvent entre les couvertures musculaires circulaires et longitudinales vivent encore, mais ils meurent bientôt et entre le 3e et le 5e jour ils ne sont du moins plus excitables. Néan-

[1]) Kon. Akad. v. Wetenschappen Amsterdam, 30 Sept. 1916; Proc., **19**, 633; Soc. de Biologie, 27 mai 1923 (célébration du 75me ann.), p. 30.

moins le bombardement provoque le mouvement tout comme avant. C'est donc bien le passage des particules à travers le tissu musculaire qui provoque l'automatisme, lorsque les particules sont de même espèce, tandis que les particules font disparaître l'automatisme lorsque les deux espèces se balancent au point que le nombre de l'une des espèces est à peu près égal à celui de l'autre. Les deux espèces de particules diffèrent à plusiers points de vue: masse, vitesse du mouvement, pouvoir de pénétration, grandeur de la charge électrique. Mais ce ne sont là que des différences quantitatives. Elles se distinguent essentiellement par le signe de la charge. L'urane (débarrassé d'urane *X*) émet des particules chargées positivement, le potassium des particules chargées négativement.

Lors de la pénétration ces charges sont cédées sans aucun doute à l'organe transpercé et l'on pourrait croire qu'elles se neutralisent mutuellement, lorsqu'une même quantité d'électricité positive et négative est cédée. Pourtant, dans les cas de corpusculo-équivalence, il y a exactement deux fois plus d'électricité positive que de négative. Les circonstances ne sauraient donc être aussi simples. On est bien obligé de faire appel aux actions inductrices qui prennent naissance au moment du passage. Et même alors des difficultés subsistent.

Imaginons qu'à la place de l'organe vivant on expose au bombardement des deux espèces de particules radioactives une plaque photographique très sensible. Les deux actions se soutiennent alors mutuellement. Malgré cela, toute action disparaît dans l'organe vivant, et on voit l'œsophage tomber en putréfaction et mourir malgré l'action des deux bombardements qui, séparément, l'auraient mis en plein mouvement. Le tissu vivant doit donc posséder la faculté de conserver l'empreinte, l'engramme comme on l'appelle, du passage de chaque particule et de plus de pouvoir réunir toutes ces empreintes, tous ces engrammes, en conservant le signe de la charge. Ensuite, nous avons encore à considérer que l'endroit touché et la direction dans laquelle le passage des particules a lieu, est déterminé par le hasard; de même les moments des coups ne coïncident pas du tout. Nous devons donc bien admettre que, lorsqu'un état d'excitation est provoqué dans une rangée de cellules par suite de la pénétration d'une particule, celui-ci ne doit pas seulement se propager partout dans l'organe, mais l'état d'excitation qui se propage doit être différent dans les cas alpha et dans les cas bêta. L'engramme qui subsiste successivement en chacun des points, doit présenter le caractère de l'espèce de particule [1]). Il est très difficile de découvrir comment les choses se passent réellement.

---

[1]) Arch. int. de physiologie (vol. jub. L. Frédéricq), vol. 18, p. 299, 1921.

Le plus simple serait de recourir à l'hyphothèse d'un catabolisme dans des cas analogues. Mais il est clair que dans ces conditions il ne faut pas envisager le métabolisme tout entier, mais uniquement la partie presque réversible du cycle qui se traduit dans les phénomènes électriques. Dans l'œsophage des animaux à sang froid, les différences de potentiel se développent toutefois avec une telle lenteur qu'il est difficile de les observer. De plus, on a toujours affaire à des sommes algébriques; il faut cependant reconnaître que pour les préparations transfusées (pas les préparations baignées) les rapports se montrent sous une forme plus simple que pour le cœur, de sorte qu'il sera peut-être possible de faire la lumière par une étude au moyen de l'electromètre capillaire de part et d'autre d'un paradoxe. Cela n'a pas encore été fait jusqu'ici.

Supposez que l'état électrique soit trouvé en réalité différent au moment de l'excitation dans le cas du potassium et dans celui de l'urane, la question serait alors résolue. Dans le cas contraire, tout reste momentanément dans l'obscurité. On pourrait alors admettre l'antithèse entre un catélectrotonus et un anélectrotonus, mais cet ordre d'idées-là aussi resterait un jeu de l'imagination.

Pour faire un pas de plus nous avons examiné si on ne pourrait pas découvrir une sensibilisation pour l'influence du potassium ou de l'uranium. Le plus important serait qu'on pût établir quelque chose d'analogue pour les hormones, que l'on met généralement en rapport avec le système nerveux autonome, c. à d. pour l'acétylcholine, l'hormone du système parasympathique, et pour l'adrénaline, celle du système sympathique [1]). Dans l'état du potassium nous avons retrouvé les actions connues. Par la choline, les fluctuations du tonus, les mouvements pendulaires et les mouvements péristaltiques sont accrus et deviennent plus fréquents, par l'adrénaline, au contraire, il se produit, un relâchement et un affaiblissement, et finalement l'automatisme disparaît. Enfin, dans l'état d'urane, la choline provoque d'abord un renforcement, mais bientôt un arrêt. L'adrénaline, au contraire, provoque uniquement un relâchement et en même temps une disparition des contractions, quelque énergiquement qu'elles aient pu renaître auparavant sous l'influence de l'urane.

Si l'on se demande maintenant ce qui se passe lorsqu'on ajoute de la choline à un organe, auquel on a soustrait autant que possible le potassium, et qui, à la suite de cela, est resté sans mouvement pendant plus d'une heure, la réponse est que dans se cas la choline même à une dose de 1/1000 n'est pas capable de rétablir l'automatisme de l'œso-

---

[1]) Gaskell, The involuntary nervous System, Londres, 1916.

phage. Mais il est bien remarquable que l'influence sur l'état de contracture est maintenu par une dose élevée de choline; il se produit une élévation considérable du tonus, même si le potassium manque.

La contraction et la contracture sont évidemment de nature différente, et ils le sont sans aucun doute par rapport à la bioradioactivité: la microradioactivité de celle-ci exerce, dans nos expériences, une influence sur l'automatisme, mais non sur la contracture. En concordance avec ceci, les hormones excercent leur influence sur la contracture tout à fait indépendemment de la présence ou de l'absence de potassium, bien que le potassium exerce, comme ion chimique, en doses modérées une certaine action tonolytique.

B. Mouvements de l'intestin.

Lorsqu'on tue un animal à sang chaud, en le rendant exsangue, et qu'on met une anse d'intestin, convenablement nettoyée de son contenu, dans une solution chaude, riche en oxygène, on voit se produire, au bout d'un quart d'heure ou d'une demi-heure, de belles contractions automatiques. On les voit souvent particulièrement bien développés lorsque l'intestin,, nettoyé convenablement, a été placé au préalable pendant quelques heures dans une solution de Ringer à 4°C.

De différentes circonstances on peut conclure que l'origine de l'automatisme se trouve dans l'organe isolé lui-même. Les éléments nerveux, après une excitation préalable, peuvent être rendus inactifs en ajoutant un peu de nicotine au liquide. Ceci réussit encore mieux par la modification que GUNN et UNDERHILL [1]) ont apportée à la méthode originale de MAGNUS, modification par laquelle on peut, par la préparation d'une couche déterminée de la couverture musculaire circulaire de l'intestin, priver cette couche d'éléments nerveux, et obtenir, avec un peu de patience des lamelles musculaires se mouvant énergiquement. En suspendant ces lamelles, les contractions et les variations du tonus se marquent clairement sur un cylindre enfumé [2]).

Les expériences radiophysiologiques sur des morceaux d'intestin isolés ne sont pas très simples, car il est difficile de soustraire au tissu du potassium en quantité suffisante. On y réussit seulement au moyen de lavages abondants et de longue durée avec une solution de Ringer sans potassium, faits d'une manière permanente renouvelée. Après différents essais infructueux, nous avons dû recourir à une cascade de 3 récipients successifs, maintenus à température constante. [3]) Ces

---

[1]) Gunn et Underschill, Qu. J. of exp. Physiol., **8** 275, 1914.

[2]) Au sujet de l'opinion récente de Magnus, voir Pflüger's Archiv., **103** .525.

[3]) E. H. Jannink, Thèse de doctorat, Utrecht, 1921.

trois récipients sont surtout nécessaires lorsqu'on veut éviter des oscillations de tonus, car même de petites variations de température

Fig. 11.

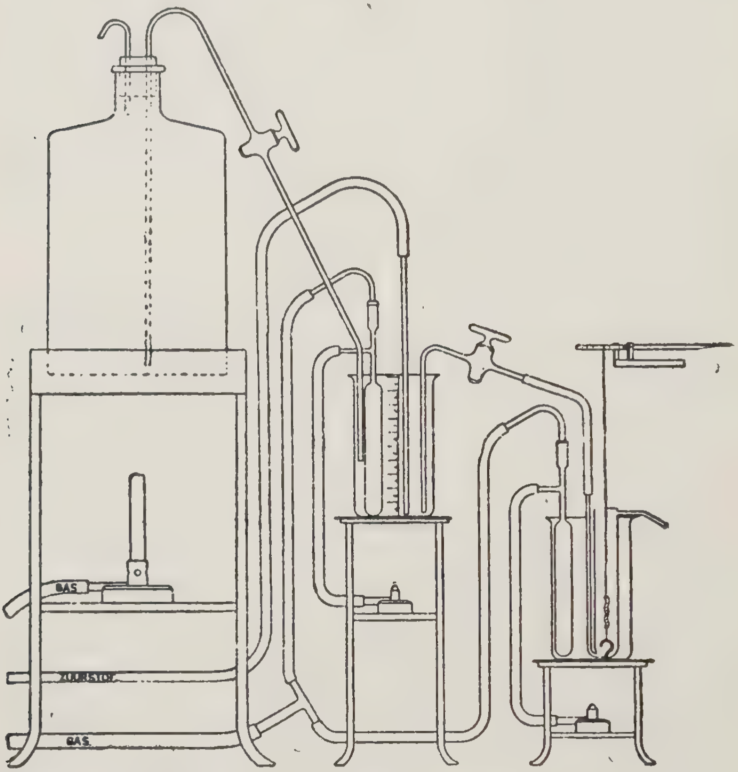


Schéma de l'appareil pour la perfusion continue.

A gauche le grand flacon de provision. Au milieu le réservoir gradué, intercalé en avant où débouche au fond le tube à oxygène et où se trouve un thermo-régulateur. A droite le bain d'eau avec thermo-régulateur, contenant le tube d'essai avec le morceau d'intestin, auquel est attaché un fil allant vers le levier enregistreur ou projetant son ombre.

Tableau des doses dans le liquide de Tyrode.

Chlorure de potassium	100 mgr. p. l.
Nitrate d'uranyle	10 „ „ „
Nitrate de thorium	20 „ „ „
Nitrate d'ionium	1 „ „ „
Emanation	0.03 micro-curie.

dans le liquide en vironnant donnent lieu à des variations dans le tonus. Le froid provoque une contracture, le chaud un relâchement, mais pour chacune de ces variations les conséquences n'en sont que passagères. Il s'établit à la longue un état moyen pour chacune des températures admissibles. Un tel état moyen dépend en grande partie du balancement des ions dans le liquide de Ringer.

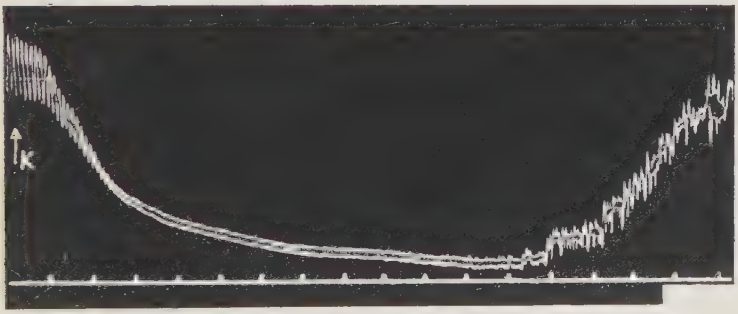
Du calcinm, en doses modérées, facilite la contracture; le potassium agit en sens inverse (tonolytiquement). Mais pour de très fortes doses le résultat peut être tout à fait opposé. Toutes ces variations ne s'observent pas nettement lorsqu'on enregistre sur un cylindre enfumé, car le frottement du stylet à travers la suie trouble alors constamment les résultats. Il est donc préférable d'enregistrer photographiquement, surtout lorsqu'on recourt à des intestins de souris, qui offrent l'avantage de pouvoir être facilement privés de leur potassium tissulaire. En les suspendant on a constaté:

a. que par soustraction de potassium des intestins de souris peuvent être amenés au repos au bout de 3 heures;

b. que par une nouvelle addition de potassium les mouvements peuvent reprendre au bout d'une demi-heure environ;

c. qu'en remplaçant, dans une solution de Tyrode, le potassium par une dose environ 10 fois plus petite de nitrate d'uranyle, de nouvelles

Fig. 12.



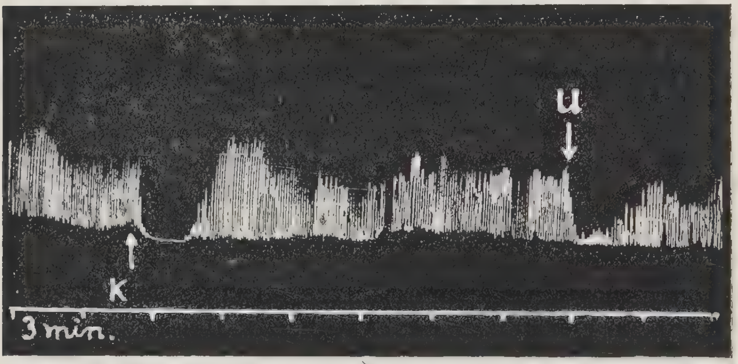
L'axe des temps, au bas, indique les minutes. A gauche, contractions d'urane. A l'endroit de la petite flèche, le liquide contenant d'urane est brusquement remplacé par un liquide contenant du potassium, à même température. Au bout d'une minute les contractions diminuent graduellement et cessent tout à fait au bout de 4 min. Cette fois-ci il se développe en même temps un léger relâchement. A bout de 9 minutes les contractions reprennent peu à peu. Le relâchement continue cependant à exister momentanément. A droite de la figure, contractions du potassium.

contractions automatiques peuvent être obtenues, après le repos dû à la soustraction de potassium.

D'autres substituants du potassium produisent le même effet.

Les mouvements produits par l'urane et le thorium, que l'on obtient après avoir atteint d'abord un état de repos complet par soustraction de potassium, ne sont pas toujours de grande amplitude. Les résultats deviennent meilleurs lorsqu'on passe immédiatement d'un état de potassium à un état d'urane. Ceci convient surtout pour des lapins, chez lesquels il est beaucoup plus difficile d'enlever à peu près complètement le potassium aux intestins. Il est alors permis d'enregistrer les résultats dans de la suie.

Fig. 13.



L'axe des temps au bas de la figure indique les 3 minutes. A gauche état d'urane. A l'endroit de la petite flèche, le liquide contenant de l'urane est remplacé par un autre contenant du potassium, de même témperature. Arrêt pour ainsi dire immédiat en relâchement. Au bout de 3 minutes les contractions reprennent tout aussi brusquement. Ces contractions de potassium sont, au début, plus élevées que celles de l'urane, mais elles descendent bientôt au niveau ordinaire, avec de légères oscillations que tiennent peut-être au frottement du levier. Prés de la petite flèche venant du haut, à droite, et marquée d'un *U*, le liquide d'immersion contenant du potassium est remplacé par un liquide contenant de l'urane, de même température. Diminution rapide et brusque des contractures, qui disparaissent à peu près, mais sans perte sensible de tonus. Au bout d'une demi-minute, les contractions reprennent peu à peu et atteignent bientôt le niveau ordinaire. Les contractions d'urane qui précèdent les deux paradoxes représentés ici, et celles qui le suivent, diffèrent très peu par leur fréquence, leur hauteur et leur régularité

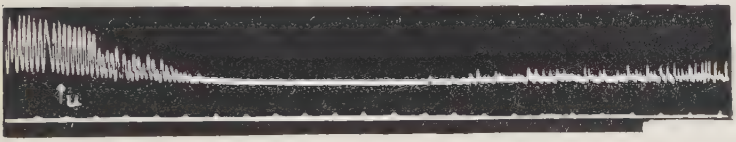
Dans une pareille transition immédiate du potassium à l'urane, le remplacement complet a lieu beaucoup plus rapidement. La transition

est effectuée en quelques minutes, en passant par un état paradoxal, ainsi que nous en avons décrit un plus haut pour l'œsophage. Mais ce qui dans ce cas exigeait des heures, a lieu maintenant en quelques minutes. L'amplitude des mouvements d'urane est encore faible au début, mais elle augmente petit à petit.

On peut répéter les arrêts paradoxaux aussi souvent que l'on veut. Il se produit alors des arrêts paradoxaux de courte durée au moment de la transition. Chose remarquable, à ces moments le tonus est redescendu à minimum.

Ce phénomène, le parallélisme entre l'arrêt paradoxal et la perte de tonus, n'a pas encore été éclairci. L'état de contracture est régi principalement par le calcium, auquel sont opposées des substances tonolytiques (potassium, rubidium p. ex); mais les autres substituants (uranium, thorium, ionium) n'agissent pas du tout tonolytiquement. De là le fait qu'un certain degré de contracture se manifeste aussi bien dans l'état de potassium (à faible dose de potassium, juste assez grande pour entretenir l'automatisme) que dans l'état d'urane. La raison pour laquelle cette contracture disparaît brusquement lorsque, lors de la transition, le potassium contrebalance l'urane, ou le thorium ou l'ionium, est incompréhensible. On peut se l'expliquer quelque peu en admettant que les constituants radioactifs aident à entretenir ce qu'on appelle le tonus élastique, c. à d. la faible élasticité du muscle [1]).

Fig. 14.



Courbe tracée photographiquement. La ligne des temps à la base indique les minutes. A gauche contractions du potassium. A l'endroit de la flèche le liquide contenant du potassium est remplacé brusquement par un liquide à uranium, de même température. Au bout d'une minute les contractions commencent à diminuer graduellement et elles cessent complètement au bout de 4 min. Ici se développe en même temps un léger relâchement. Après 9 minutes les contractions reviennent petit à petit. Mais le relâchement subsiste encore pendant quelque temps. A droite les contractions dues à l'urane.

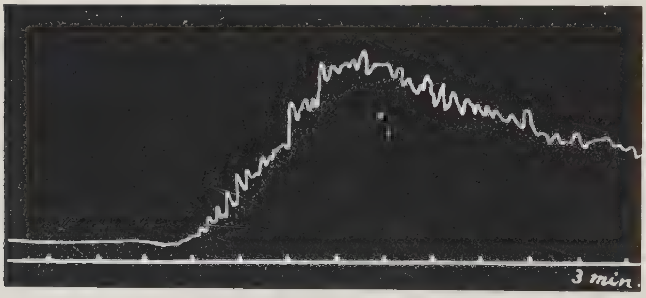
Si nous résumons ce qui a été obtenu jusqu'ici, nous voyons qu'un nouvel organe, l'intestin des animaux à sang chaud, se trouve, dans

[1]) T. P. Feenstra, Onderz. Physiol. Lab. Utrecht, (4), 3, 199.

son automatisme, sous l'influence de la bioradioactivité. Les intestins de souris, de cobaies, de chats montrent tous le même arrêt lorsque le potassium diffusible est soustrait en quantité suffisante et le même retour à la vie lors de l'addition de l'une ou l'autre substance radioactive au liquide d'immersion (liquide de Ringer ou de Tyrode sans potassium). La dose de l'élément actif doit être choisie telle que la corpusculo-équivalence soit à peu près atteinte dans le liquide.

Le fait que les expériences sont plus difficiles à exécuter au point de vue technique que celles relatives au cœur des animaux à sang froid est une question accessoire, qui est liée au fait qu'entre le liquide de circulation et les cellules musculaires est intercalé ici un liquide intermédiaire, le liquide tissulaire, qui doit lui-même être en grande partie privé de potassium avant que le potassium diffusible des cellules puisse lui-même entrer en jeu.

Fig. 15.



Courbe tracée dans la suie. La vitesse du cylindre était de 1 cm. en 3 min. Par suite de la soustraction de potassium l'automatisme est suspendu; il renaît après addition de 200 mgr. de potassium par litre, en même temps que le tonus est renforcé.

L'antagonisme physiologique entre le potassium et le rubidium d'une part, et les éléments radioactifs lourds d'autre part, fut également retrouvé, ce qui fait qu'ici aussi la première et la seconde loi de la physiologie du radium s'appliquent, et que la possibilité d'obtenir le renforcement d'effet des éléments émettant des rayons alpha par une addition simultanée de fluorecéine, existe également ici.

Il est maintenant fort désirable que l'on examine pour l'intestin aussi le problème de la sensibilisation des organes [1]), d'autant plus qu'un

---

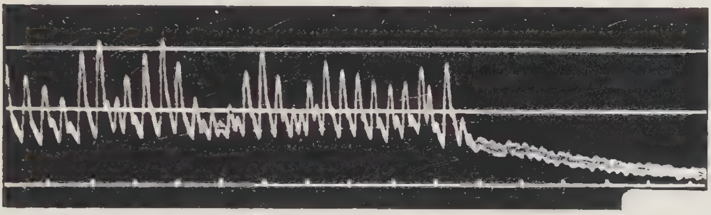
[1]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, 25 sept. 1920; Proc., **23**, 838.

de nos sensibilisateurs est considéré comme l'hormone spécifique des mouvements de l'intestin [1]).

Ainsi que cela a déjà été remarqué à plusieurs reprises, l'intestin arrive, par soustraction de potassium diffusible, à l'état de repos après quelques heures, 3 heures p. ex. En même temps le choline aussi, qui se trouvait dans la paroi de l'intestin, est éliminée en grande partie. Ceci ne peut cependant pas être la cause de la décroissance des mouvements, car l'automatisme reprend au bout d'une demi-heure, dès qu'on ajoute du potassium. Dans une pareille expérience il ne peut pas être question d'un nouvel apport de choline. Cette substance est et reste absente, et cependant les mouvements reprennent.

Nous avons également fait l'expérience inverse [2]). On maintient constamment une certaine teneur en choline, 10 mgr. par litre, et le liquide

Fig. 16*a*.



Tracé photographique réduit. Intestin traité à la choline, contractions dues au potassium ; la ligne à la base indique des minutes. L'irrigation est faite au liquide de Tyrode exempt de potassium, auquel on a ajouté 10 mgr. de choline. A un moment donné les contractions cessent presque complètement.

de Tyrode ainsi modifié parcourt, en courant rapide (2½ l. par heure), le récipient dans laquel est suspendu le morceau d'intestin. On enlève d'abord le potassium. Au bout de 3½ heures se produit un arrêt. On ajoute ensuite 100 mgr. de *KCl,* et au bout d'un nouvel espace de temps de 3½ heures les contractions reprennent à nouveau. Une épreuve photographique montre que ces mouvements ne sont, certainement, pas plus faibles qu'avant l'arrêt. Pendant cette durée de 8 heures environ, la quantité de choline est restée constamment la même. Cependant la motilité passa par différentes phases: arrêt par suite de manque de potassium, reprise du mouvement par addition de potassium. Il se peut donc que l'hormone spécifique de la paroi de

---

[1]) Le Heux, Plüger's Arch., **173**, 1918; **190**, 1921. R. Magnus, die Naturwissenschaften, 1920, 383.

[2]) I. H. Jannink. Thèse, Utrecht, 1921, p. 51.

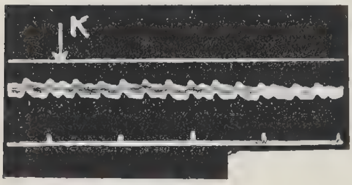
l'intestin soit un activateur de l'automatisme; elle ne peut cependant pas être la véritable cause du mouvement. En effet:
d'une part l'automatisme se rétablit alors que la choline fait défaut, d'autre part la motilité variable est compatible avec une teneur en choline.

Sans potassium ou sans substituant radioactif les mouvements ne peuvent donc pas persister, que l'hormone y soit ou non. Je crois cependant avec MAGNUS et LE HEUX que les contractions d'un intestin sont plus vives et plus amples en présence de choline.

On doit donc appeler la choline un sensibilisateur de l'action du potassium. A-t-on maintenant le droit de considérer le potassium comme étant la cause de l'automatisme?

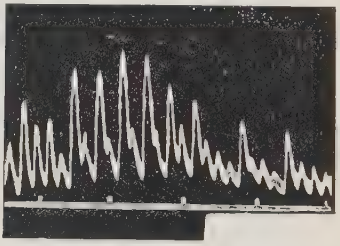
La réponse à cette question est entièrement régie par notre point de vue philospohique. Qu'est ce qu'une cause?

Fig. 16*b*



Comme fig. 16*a*. Pèriode d'arrêt produite par un liquide de Tyrode sans potassium, mais auquel on a ajouté 10 mgr. de choline par litre. Au moment indiqué par la flèche on a encore ajouté 100 mgr. de chlorure de potassium. Il se passe encore beaucoup de temps avant que l'arrêt cesse. Les faibles vibrations du levier doivent être attribuées aux tremblements produits par le passage de voitures; elles rendent les vibrations propres de levier

Fig. 16*c*



Comme ci-devant. Rétablissement des contractions par le potassium.

Rigoureusement, nous n'avons simplement le droit de parler que des conditions dans lesquelles un phénomène a lieu. Dans les systèmes vitaux aussi bien que dans les systèmes physico-chimiques on a à distinguer:

a. la condition de température: dans le cas de l'intestin on ne peut se permettre que de petits écarts de la température du corps (38° C.);

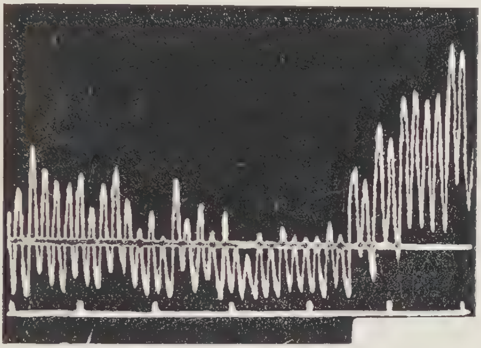
b. la condition de pression hydrostatique: dans le cas de l'intestin

suspendu, le levier auquel l'intestin est suspendu ne peut certainement pas être lourd;

c. la condition d'état chimique des liquides de perfusion ou d'immersion; la pression osmotique ne peut s'écarter que faiblement de la normale de 7 à 8 atmosphères dans la solution, la concentration des ions *H* doit correspondre à peu près à la neutralité, la teneur en oxygène doit se rapprocher de la saturation.

d. la condition de bioradioactivité, c. à d. la présence, dans le voisinage immédiat, d'une source de microradioactivité, p. ex. de l'ordre d'une fraction de microcurie, pour ce qui regarde l'émanation.

Fig. 16*d*.



Comme ci-devant. $1^1/_2$ h. après.

C'est toujours arbitrairement qu'on choisit une condition dans tel ensemble et qu'on la considère comme cause. En effet, une pareille prétendue cause reste sans effet, à moins que les autres conditions ne soient remplies en même temps. C'est ainsi qu'on pourrait prendre successivement comme cause *a, b, c* et *d.*

Il y a cependant quelque chose qui donne à la condition *d* un caractère spécifique, qui n'appartient à aucune des autres conditions, savoir: la particularité qu'elle donne lieu tout spontanément à une mise en liberté d'énergie. Aucune influence extérieure n'est nécessaire pour provoquer ce processus. Il a lieu par lui-même, sans qu'il se produise un déplacement d'énergie à un autre endroit.

Ce caractère spécial, n'appartenant qu'à *d,* pourrait nous engager à donner à le condition de bioradioactivité une place spéciale, et à la considérer comme une cause, en ne voyant dans *a, b* et *c* que des conditions.

On pourrait objecter à ceci que la petite valeur de cette mise en liberté spontanée d'énergie s'y oppose. Elle ne comporte que quelques micro-ergs par seconde. Mais cependant les quantités d'énergie mises en jeu dans la stimulation de la vue et dans la stimulation de l'ouïe ne sont pas plus grandes, et néanmoins nous admettons tous les jours que ce que nous voyons et entendons constitue la cause de nos actions.

Il est certainement plus prudent de continuer à se placer au point de vue conditionnel. Ce point de vue s'accorde d'ailleurs mieux avec la manière de voir des néovitalistes, qui cherchent la source de l'automatisme dans la vie, et considèrent les forces naturelles comme les conditions dans lesquelles la vie prend naissance et continue.

RÉSUMÉ.

1. Les mouvements automatiques de l'œsophage et de l'intestin dépendent directement de la présence de potassium diffusible. Lorsque ce potassium est enlevé totalement les mouvements sont condamnés à l'arrêt, même quand toutes les autres conditions nécessaires sont réalisées. L'automatisme est alors ressuscité par un nouvel apport de potassium.

2. A ce dernier point de vue le potassium peut être remplacé par d'autres éléments radioactifs, même par les éléments lourds, à condition que les doses soient équiradioactives (empiriquement équicorpusculaires dans le liquide qui baigne les organes de façon permanente).

3. L'antagonisme radiumphysiologique entre les éléments radioactifs légers et lourds existe aussi pour l'œsophage et l'intestin.

4. S'ils ne sont pas baignés d'une façon permanente, il n'est pas possible d'arrêter les organes par enlèvement de potassium, même lorsqu'ils sont rincés avec le plus grand soin et perfusés intravasculairement.

5. La choline rend les organes sensibles à l'action du potassium, la fluorescéine les rend sensibles à l'action de l'uranium.

SYNAPSES ET BIORADIOACTIVITÉ [1])

PAR

H. ZWAARDEMAKER.

Nous avons montré, dans des publications précédentes, comment des automatismes myogènes sont soumis à la domination de la bioradioactivité. Existe-t-il encore d'autres systèmes pour lesquels la radioactivité du potassium a une certaine importance? A ce point de vue nous devons fixer notre attention sur les synapses, parce que HOWELL [2]) et ASHER [3]) ont défendu avec succès une théorie relative à la relation entre le nerf vague et le cœur, théorie dans laquelle le potassium joue un certain rôle.

Au point de vue technique cette étude n'est encore possible actuellement que pour les synapses des systèmes à sang froid. Nous n'avons, du moins, pas encore eu jusqu'ici l'occasion d'etudier les synapses des animaux à sang chaud.

On distingue:

A. des synapses myoneurales.

B. des synapses interneurales.

A. Synapses myoneurales.

Lorsqu'on suit les nerfs du système autonome, dans leurs fibres postganglionnaires, jusqu'à l'organe terminal pour lequel elles sont destinées, on n'y réussit, dans la plupart des cas, que jusqu'à l'endroit où les branches terminales s'appliquent contre les cellules musculaires ou les cellules glandulaires. On a bien examiné à différentes reprises si elles pénètrent dans la substance de la cellule, mais jusqu'ici on n'est pas encore arrivé à élucider cette question. On admet le plus souvent l'existence, au point de transition, d'une substance réceptive qui est excessivement sensible à l'action de quelques hormones spécifiques (adrénaline, acétylcholine) [4]) et à des poisons déterminés,

---

[1]) Extrait der Arch. Neerl. de Physiol. T. 10 p. 54 1925.

[2]) Howell, *Am. J. of Physiol.*, **5**, 280, 1900; Howell et Duke, ibid, **21**, 52, 1908.

[3]) Asher, *Pflügers Archiv*, **193**, 84, 1922.

[4]) Gaskell, The involuntary nervous system, 1916, p. 86.

mais qui lors d'une section du nerf afférent, auquel elle est liée, ne participe pas à la dégénérescence. ELLIOTT [1]) a désigné cette substance réceptive sous le nom de jonction myoneurale, dans le cas de cellules musculaires; BAYLISS [2]), plus généralement, sous le nom de jonction cytoneurale, dans le cas de muscles et glandes pris ensemble.

Au point de vue physiologique et pharmacologique, on a étudié avec le plus de détails les synapses myoneurales entre les vasomoteurs et les couches musculaires des petites artères. C'est pour cette raison que nous avons précisément pris ces synapses comme premier objet d'une étude radiophysiologique détaillée.

1. *Technique*. La technique était fort simple. Nous nous sommes servis [3]) de la préparation bien connue de LAEUWEN-TRENDELENBURG, c. à d. que l'on chercha l'aorte dans la partie inférieure du corps d'une grenouille et de là on effectua une perfusion au moyen d'une solution physiologique de sel marin. La plus grande partie des intestins fut éventrée et ligaturée, de telle manière que seules les extrémités inférieures, les reins etc. prenaient part à la perfusion. Le liquide qui avait traversé les tissus s'écoulait vers l'extérieur à travers la veine abdominale. Lorsque nous partions d'une solution de Ringer sans potassium, nous n'omettions évidemment pas d'examiner le liquide recueilli au point de vue de sa teneur en potassium. Nous avons constaté ainsi qu'une portion relativement importante de cet élément, en moyenne 21.5 mgr. de *KCl* par litre, se trouvait dans le liquide coulant de la veine abdominale, laquelle quantité ne pouvait provenir d'aucune autre source que des tissus eux-mêmes [4]). Il était donc bien clair que de cette manière on ne pouvait pas s'attendre, du moins pas pendant les premières heures, à un manque de potassium dans les tissus, tel qu'il pourrait se traduire par des phénomènes d'appauvrissement. En concordance avec ces prévisions on trouva effectivement que cette perfusion pouvait être poursuivie pendant des heures, sans qu'il se modifiât quelque chose dans l'excitabilité des vasomoteurs.

Cette excitabilité des vasomoteurs fut contrôlée de la manière ordinaire, notamment en mettant à nu un des nerfs sciatiques et en déterminant la plus grande distance des bobines pour laquelle une excitation faradique du nerf était suivie, après expiration de la période latente, d'une modification du nombre des gouttes s'écoulant de la

---

[1]) Elliott, *J. of Physiol.* **32**, 1905.

[2]) Bayliss, Princ. of Gen. Physiol., 4e éd., Londres 1924, p. 400.

[3]) En collaboration avec K. T. A. Halbertsma, Thèse de doctorat, Utrecht, 1922.

[4]) K. T. A. Halbertsma, *Pflüger's Arch.*, **197**, 603, 1922.

veine abdominale. Le nombre de gouttes restait toujours le même pendant la période de repos du nerf; il ne diminuait légèrement qu'à la longue, pendant que se développait un œdème. La variation du nombre des gouttes par faradisation du nerf était toutefois évidente.

Il en était autrement lorsque nous ajoutions au liquide de perfusion sans potassium 2 à 4 miligrammes de nitrate d'uranyle par litre. Dans ces cas il venait bientôt un moment où la faradisation du nerf sciatique ne produisait plus de changement dans le nombre des gouttes.

Nous avons déduit de ceci qu'on peut provoquer ainsi artificiellement un état zéro, dans lequel une certaine quantité de potassium, provenant des tissus, continuait bien à mouiller les extrémités des nerfs, mais lequel on rencontrait en même temps, dans le liquide des tissus, un peu d'urane qui avait diffusé hors du liquide de circulation vers les fentes des tissus, autour des terminaisons des nerfs. D'une part, il y avait donc dans le liquide tissulaire 20 mgr. *KCl* par litre, et d'autre part au moins 2 mgr. de nitrate d'uranyle par litre, ce qui correspond à peu près à une équivalence corpusculaire. Donc:

$$20 \text{ mgr. } KCl \rightleftarrows 2 \text{ mgr. } UO_2(NO_3)_2$$

En vertu de la seconde loi de la radiophysiologie [1]), nous rencontrons donc ici un équilibre bas, en d'autres mots, un état dans lequel les systèmes physiologiques radiosensibles se comportent exactement de la même manière que dans le cas d'absence de potassium. Le bombardement alpha et bêta existe dans une faible mesure, à peu près au même degré pour les deux espèces; non pas exactement, il est vrai, mais d'une manière approchée au point de vue énergétique. En tout cas on retrouve la relation empirique de 10 à 1, que nous connaissons déjà depuis des années pour ces bas équilibres. [2])

En partant de cet état zéro, il est très facile de provoquer à nouveau les états d'excitabilité. On peut ajouter un sel de potassium ou de rubidium, en proportions très variables; ou bien, on peut prendre une certaine quantité de sel d'uranium ou de thorium, dans des limites plus étroites. Ainsi:

Chlorure de potassium.	Nitrate d'uranyle.	Nitrate de thorium.
10—350 mgr. p. l.	5—40 mgr. p. l.	5—20 mgr. p. l.
Iodure de rubidium	(doses d'hiver)	et plus (doses d'été)
10—100 mgr. p. l.		

---

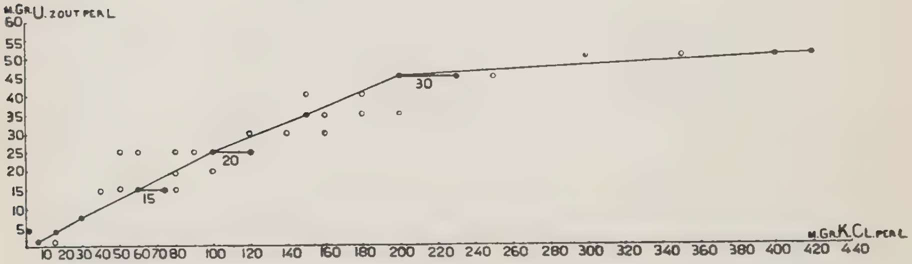
[1]) Cf. *Erg. d. Physiol.*, **19**, 377, où l'on trouve un aperçu des recherches antérieures.

[2]) *Arch. intern.*, **18**, 293, 1921 (livre jubil. L. Frédéricq).

Lorsqu'on emploie de petites quantités de potassium, les vasoconstricteurs viennent en évidence; avec de plus grandes quantités (300 mgr. *KCl* et plus) ce sont les vasodilatateurs qui prédominent; mais dans tous les cas l'excitation du nerf sciatique produit un changement lu nombre de gouttes, donc une rȩnaissance de l'activité de l'influence vasomotrice. On peut évidemment se demander où cela alieu, dans le nerf, dans la synapse ou dans le muscle. Il est peu probable que ceci se produise dans le nerf, parce qu'un supplément de potassium ou d'uranium provoque déjà assez rapidement, par exemple en 15 minutes, l'insensibilité obtenue par le mélange zéro et que le tronc nerveux est fort peu accessible aux ions venant de l'extérieur. Il est tout aussi peu admissible que ceci ait lieu dans le muscle, car nous avons pu nous convaincre que l'excitabilité mécanique de la musculature des vaisseaux, d'après la méthode de KROGH [1]), ne disparaît pas dans les états zéro. Il n'y a pas de raison de mettre en doute l'excitabilité naturelle des éléments musculaires, lorsque l'excitabilité mécanique artificielle continue à subsister. Il reste donc la synapse comme siège de l'état variable. Elle est perméable à l'excitation dans l'état alpha ou bêta, mais cette perméabilité disparaît lorsque l'état zéro s'est établi.

Nous ne savons pas ce qui se passe dans une synapse lorsqu'elle est

Fig. 1.



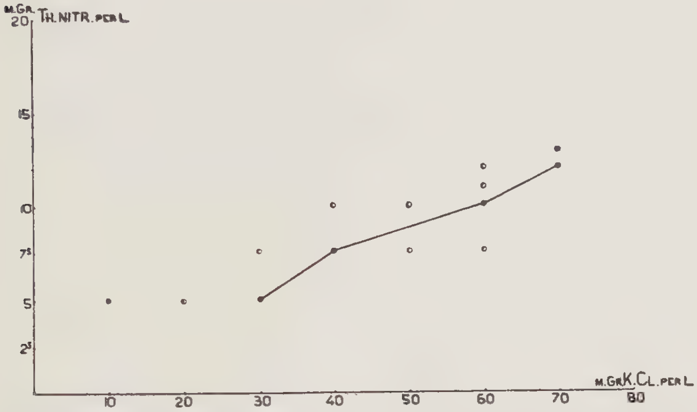
Equilibres radiumphysiologiques dans les synapses myoneurales des vasomoteurs. En abscisse on a porté la quantité de *KCl* par litre du liquide de perfusion, en ordonnée la quantité de sel d'uranium par litre. Un rond signifie: excitabilité des nerfs vasomoteurs, un point: inexcitabilité. Les flèches indiquent les déplacements par addition de fluorescéinate de sodium à raison de 100 mgr. p. l.

en repos; nous admettons que pendant une excitation l'état d'excitation passe par la synapse. Plusieurs auteurs supposent cependant que

[1]) Krogh, *J. of Physiol.*, **55**, 1921.

dans l'état de repos aussi il se produit dans le périphérie extrême du système nerveux, donc dans ces synapses, des variations périodiques de l'état d'excitation; ces variations ont comme conséquence des rétrécissements et des élargissements périodiques des vaisseaux sanguins. Les oscillations dites du troisième ordre dans la pression sanguine des animaux à sang chaud auraient une pareille origine périphérique. Mais alors il existerait ici un certain automatisme. Il se pourrait

Fig. 2.



Comme fig. 1, mais pour des mélanges de sels de *K* et de *Th*.

toutefois que la musculature vasculaire fût elle-même la source des oscillations du tonus. Quelle que soit la manière dont on veut se représenter ceci, il est établi qu'un minimum de radio-activité est nécessaire pour que la synapse fonctionne de manière convenable.

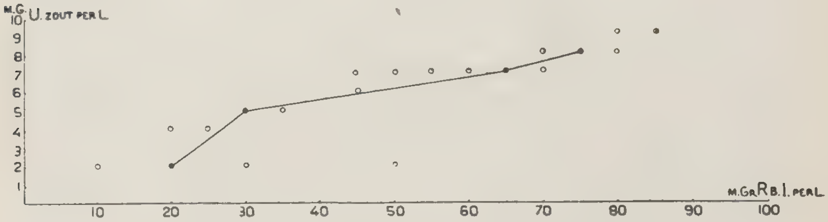
Nous avons considéré l'état zéro trouvé comme un bas équilibre. Peut-on découvrir également des équilibres plus élevés? HALBERTSMA en a trouvé un certain nombre, que nous reproduisons dans le graphique de la fig. 1.

Les flèches se rapportent à la perturbation de l'équilibre par de la fluorescéine, et à la disparition de cette perturbation par l'addition de potassium supplémentaire (rétablissement de l'équilibre).

La fluorescéine est un des sensibilisateurs qui peuvent déplacer un équilibre. On peut également se servir à cet effet d'adrénaline, d'histamine, ainsi que de choline. Dans le premier cas le déplacement a lieu vers le côté alpha, et il faut donc employer du potassium pour rétablir

l'équilibre; dans le second cas le déplacement a lieu du côté bêta, et il faut, dans ce cas, faire usage d'urane.[1])

Fig. 3.

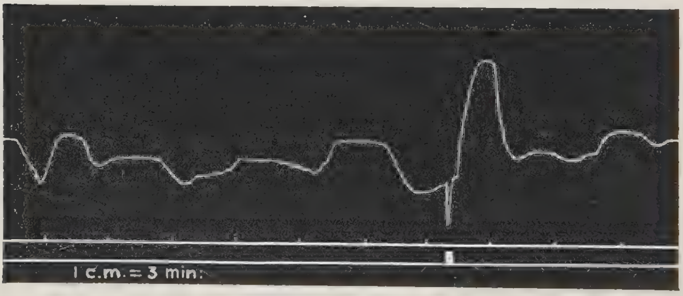


Comme la fig. 1, mais mélanges de sels de *Rb* et *U*.

2. *Synapse entre le nerf vague et la musculature de l'œsophage.* L'œsophage de grenouille, baigné dans une solution de Ringer et abandonné ensuite à lui-même, exécute des mouvements périodiques réguliers. Toutefois, ces mouvements se produisent lentement et pour les voir facilement il faut les enregistrer sur un cylindre animé d'un lent mouvement de rotation. La distance de 1 cm. doit être parcourue, par exemple, en 6 à 24 minutes. Ces mouvements périodiques réguliers se superposent souvent à quelques oscillations du tonus, qui se ramènent probablement à un second automatisme, plus lent[2]).

Lorsqu'on ne mouille pas l'organe avec une solution normale de

Fig. 4.



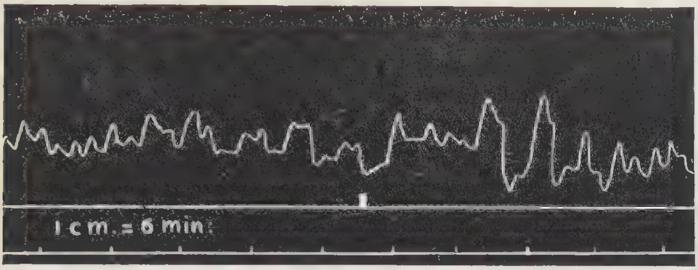
(OEsophage in situ. Une partie du potassium est enlevé du tissu par lavage. Au moment indiqué par le signal le nerf vague est excité faradiquement à partir de la trompe d'Eustache (méthode de Muskens).

---

[1]) K. T. A. Halbertsma, *Onderz. Physiol. Lab. Utrecht*, (6), III, 46.
[2]) B. Bakker, Thèse de doctorat, Utrecht, 1924.

Ringer, mais avec une solution de Ringer sans potassium, toute trace de mouvement disparaît après quelques heures. A un pareil moment, l'excitabilité du nerf vague mis à nu, qui se traduit par une hyper-

Fig. 5.



Le nerf vague est redevenu excitable. Un oesophage de grenouille est d'abord privé d'excitabilité du vagus par soustraction de potassium, puis l'excitabilité est réveillée par addition de 380 mgr. de chlorure de potassium par litre au liquide de perfusion. A l'instant indiqué par le signal le nerf vague est excité par un courant faradique.

tonie et une hypermobilité la musculature de l'œspohage, a également disparu. Si l'on n'attend pas jusque là, mais si l'on choisit un moment où les mouvements automatiques se produisent encore faiblement, une excitation du nerf vague donne tout à coup, après une courte période latente, des contractions plus énergiques et un renforcement du tonus. L'addition de chlorure de potassium ou de nitrate d'urane au liquide d'immersion provoque à nouveau les automatismes.

Lorsqu'on excite au moyen d'un courant faradique, dans l'état de potassium ou d'urane, le n. vague préparé librement au préalable et laissé en contact avec l'organe, les mouvements deviennent plus vifs, c. à d plus fréquents et de plus grande amplitude, et le tonus augmente. Mais une immersion prolongée dans le liquide sans élément radioactif enlève au n. vague son excitabilité. L'addition de potassium ou d'urane rend au nerf son excitabilité. Il va de soi que l'on ne juge de tout ceci que lorqu'il y a encore des mouvements. L'occasion s'en présente, puisque par la soustraction de potassium l'excitabilité du vagus disparaît d'abord, et beaucoup plus tard seulement le mouvement automatique. L'effet d'une excitation du nerf vague est toujours une activation (plus grande fréquence) ainsi qu'une plus grande amplitude des mouvements, à côté d'une augmentation variable

du tonus, que le liquide d'immersion contienne du potassium ou de l'urane.

Dans le cas décrit ici, l'excitabilité du nerf n'est maintenue non plus que si l'on observe quelque radioactivité; elle fait défaut lorsque toute radioactivité est évitée avec soin.

On peut se demander maintenant quel est l'organe qui ne peut pas résister à l'absence d'élément radioactif, si c'est le nerf, la synapse, ou le muscle? Nous pouvons exclure le nerf, car on n'observe aucune différence dans le liquide, qu'on l'immerge ou qu'on le garde hors du liquide, dans une atmosphère humide. Le muscle reste excitable, même dans le cas d'une immersion prolongée, sans potassium, car dès que les courants dérivés entrent dans le liquide, des mouvements se manifestent. Il reste donc uniquement la synapse. Celle-ci ne conduit pas l'excitation, si la présence de la microradioactivité exigée fait défaut.

D'après les expériences du Dr. BAKKER, la synapse myoneurale entre le nerf vague et l'œsophage doit être comptée parmi celles dont l'aptitude au fonctionnement dépend d'un certain degré de bombardement corpusculaire intérieur.

Or, en rapport avec ceci, on peut se demander si ces synapses doivent être considérés comme lieu d'origine des mouvements automatiques du muscle de l'œsophage. La réponse doit être négative, car les mouvements et les oscillations du tonus continuent encore pendant deux fois 24 h. après que l'excitabilité du vagus a cessé par suppression de la microradioactivité, p. ex. après que la soustraction de potassium par lavage ou perfusion au moyen d'un liquide de Ringer sans potassium a été continuée pendant 1 jour et demi. La synapse constitue donc dans ce cas un appareil de conduction et non un siège d'automatisme moteur. On ne sait pas encore actuellement s'il existe dans la synapse au repos aussi une périodicité de l'état d'excitation.

On constate exactement la même chose dans l'état d'urane. Une excitabilité du vagus qui a disparu, par exemple, depuis 1 jour, par suite de la soustraction de potassium diffusible, revient par addition de 20 à 25 mgr. de nitrate d'uranyle et 300 mgr. de fluorescéinate de sodium p. l. du liquide d'immersion, et tout cela sans que les mouvements automatiques aient cessé d'avoir lieu sans aucune perturbation.

3. *Synapse entre le nerf vague et le muscle cardiaque.* Il y a déjà plusieurs années que j'ai pu démontrer, en collaboration avec LELY [1]), que le passage du vagus au muscle cardiaque est soumis à la radio-

---

[1]) H. Zwaardemaker et J. W. Lely, *Archiv. Néerl. de Physiol.*, **1**, 745, 1917.

activité. Si l'on perfuse un cœur de grenouille in situ au moyen d'une solution de Ringer sans potassium. l'excitabilité du vagus disparaît, pour réapparaître lorsqu'on ajoute de nouveau au liquide de circulation du chlorure de potassium, ou à sa place du nitrate d'urane ou de thorium. J. B. ZWAARDEMAKER [1]) trouva la même chose pour les cœurs de *Petromyzon,* de l'anguille et de la tortue, tous perfusés in situ. Les faits connus ne permettent pas encore de décider en ce moment si ce résultat concorde avec la théorie de HOWELL. On peut parfaitement accorder ce que nous observons avec une mise en liberté, dans le muscle cardiaque, d'un peu de potassium sous forme d'ions, surtout si l'on peut admettre, en concordance avec les idées de GASKELL, que dans la jonction myoneurale d'un nerf parasympathique il se libère en même temps de l'acétylcholine. L'action toxique de cet ion de potassium devient 2 fois plus forte sous l'action de cette dernière substance, et il en est de même de la signification du potassium pour un équilibre radiophysiologique, qui pourrait s'établir entre l'urane du liquide de circulation et le potassium libéré dans les cellules musculaires. De cette manière peut s'expliquer tout ce que nous avons observé; toutefois, cette représentation n'est pas très simple. Mais, par contre, si nous n'admettons pas les idées de HOWELL et de GASKELL, les faits restent chaotiques. Je serais donc tenté de supposer que le cas d'une excitation du vagus de l'acétylcholine est libérée dans la synapse, et du potassium dans le muscle.

Il en serait de même si l'on ne voulait pas chercher dans les combinaisons myoneurales le point d'application de l'absence de microradioactivité et celui du rétablissement par un nouvel apport. Le muscle peut être laissé de côté, car par soustraction de potassium l'excitabilité du nerf vague se perd bien plus vite que l'automatisme du muscle cardiaque; ce dernier est donc certainement encore en bon état dans les expériences. Quand à vouloir reporter le point d'application vers la synapse entre les fibres préganglionnaires et les neurones du plexus cardiaque, cela n'ouvre aucun horizon nouveau, tout en rendant les théories de HOWELL et de GASKELL tout à fait inutilisables.

B. Synapses interneurales.

4. *Exemple: les synapses interneurales extérieures au cœur.* Dans les nombreuses expériences faites avec LELY, j'ai également étudié les synapses situées extérieurement au plexus cardiaque [2]). On les con-

---

[1]) J. B. Zwaardemaker, ibid., **9**, 213, 1914.
[2]) H. Zwaardemaker et J. W. Lely, *Arch. Néerl. de Physiol.*, **1**, 750, 1917.

sidère d'ordinaire comme les neurones qui séparent les fibres parasympathiques pré- et postganglionnaires. Par une aspersion abondante d'une solution de Ringer sans potassium, on peut soustraire aux tissus subpéricardiaques une quantité de potassium diffusible, telle que le n. vague, lors d'une excitation, n'exerce plus aucun effet sur le fonctionnement du cœur, pour la même intensité de courant qui provoquait antérieurement un arrêt complet. En aspergeant ensuite au moyen d'une solution de Ringer contenant du potassium, de l'uranium, du thorium, ou du radium (le constituant radioactif en concentration 10 fois plus forte), on rétablit l'excitabilité et les phénomènes chrono-, dromo-, ino- et tonotropes se manifestent avec la même netteté qu'auparavant. Même avec une solution de Ringer contenant de l'émanation nous avons réussi à faire renaître l'excitabilité du vagus. Il est donc bien certain que les synapses subpéricardiales sont également soumises à l'influence de la bioradioactivité. Dans ce cas, d'ailleurs, on connaît à coup sûr la localisation des phénomènes. Elle doit être cherchée dans les synapses entre les fibres préganglionnaires et les neurones du plexus cardiaque.

Nous avons également trouvé, de la manière ordinaire, des équilibres entre les éléments alpha et bêta, en faisant tomber des gouttes de mélanges des deux espèces d'éléments rayonnants.

5. *Théorie.*

Il est donc établi, pour 4 synapses au moins, que la fonction normale disparaît lorsque la microradioactivité du tissu diminue dans une trop forte mesure, et que la fonction normale se rétablit, lorsqu'on introduit une nouvelle microradioactivité. Nous ne savons pas ce qui se passe dans de telles synapses pendant une excitation nerveuse. On dit qu'il passe un état d'excitation avec une conduction fortement ralentie et avec un décrément. Le nerf lui-même a une période réfractaire de l'ordre de 1 σ, la synapse peut-être une période réfractaire 20 fois plus longue. L'expérience nous a, du moins, appris qu'une excitation par un courant alternatif de 50 périodes, donc 100 excitations par seconde, donne des résultats, là où des secousses d'induction lentes et espacées ne produisent aucun effet. Des excitations plus espacées encore provoquent, chez la grenouille, au lieu d'un arrêt, une accélération des battements du cœur. Des phénomènes analogues se produisent pour les vasomoteurs. D'ailleurs, cette période réfractaire hypothétique ne doit pas avoir la même durée chez tous les animaux. Chez le *Petromyzon* cette durée est nettement beaucoup plus courte. Les états de potassium et d'urane ne diffèrent pas à ce point de vue.

Si cette considération contient un germe de vérité, on aurait trouvé dans l'existence d'une durée périodique une analogie entre les automatismes myogènes d'une part et les synapses d'autre part. Dans ce cas nous pourrions de nouveau nous représenter qu'il continue à se produire, dans la synapse au repos, un processus cyclique muet, qui donne l'impression d'un mouvement perpétuel, mais qui est, en réalité, un processus thermodynamique normal, dans lequel la dissipation d'énergie, extrêmement faible, est compensée, par le rayonnement corpusculaire du potassium ou de ses substiuants. L'énergie libre spontanée du rayonnement du potassium (de l'ordre de $2{,}75.\ 10^{-7}$ ergs par sec.), qui se manifeste spontanément à des intervalles de temps irréguliers, entretient, comme nous l'admettons, ces processus cycliques cachés. L'entretien de pareils processus en cycle fermé, de courte période dans le nerf et de période plus longue dans les synapses, est nécessaire pour maintenir le système de conduction prêt à transmettre les excitations venant du centre. Un tel passage d'un état d'excition à travers le nerf s'accompagne d'une fatigue extrêmement faible; à travers la synapse il est, au contraire, accompagné d'une fatigue considérable.

BIO-RADIOACTIVITY AND HUMORAL ENVIRONMENT [1]

BY

H. ZWAARDEMAKER.

In 1906 CAMPBELL and WOOD [2] discovered that potassium is radioactive. In 1916 I myself [3] proved that in biological experiments potassium can be replaced by other radioactive elements; that is to say, if the latter are taken in an equi-radioactive quantity, and with the restriction that only certain functions, and not all, agree with such replacement [4].

Every known radioactive element possesses substitutive power, the alpha-radiators as well as the beta-radiators, but when an alpha-radiator and a beta-radiator are put together they counteract each other.

We therefore recognise the evidence of two laws:

(1) That of equi-radioactive substitution.

(2) That of physiological radium-antagonism.

The most striking experiment to prove the first law is the revival of the heart of Petromyzon, eel, or frog by a solution of emanation (figs. 1 and 2). In this case there can be no other cause but radiation for the revival, since emanation is an inert gas deprived of any chemical affinity [5]. In such experiments the solutions must be a normal Ringer solution without potassium but with addition of $\pm$ $^{1}/_{3}$ microcurie of radium-emanation [6].

The tracings demonstrate the revival of the frog-heart by emanation. After a short standstill without potassium in the solution, a solution saturated with oxygen and containing a certain quantity of emanation

---

[1]) Extrait Qu. J. of Exp. Physiology Vol. 14, 1924 p. 339.

[2]) Proc. Camb. Phil. Soc., xiv. 5.

[3]) Roy. Acad. of Sciences, Amsterdam, 30th Sept. 1916.

[4]) A summary of these experiments is given in Asher-Spiro's Ergebn. d. Physiol., xix. 326. Also in Pflüger's Arch., Bd. 173, p. 28.

[5]) H. Zwaardemaker and T. P. Feenstra, C. R. Soc. de Biol., t. **84**, p. 377, 1921.

[6]) If $^{1}/_{3}$ microcurie pro litre is used, the quantity of calcium in the fluid must be small (Roy. Acad. of Sciences, Amsterdam, 29th March 1924).

is suddenly allowed to pass through the immobile organ. In a short time the beats return vigorously and regularly for a long period. The

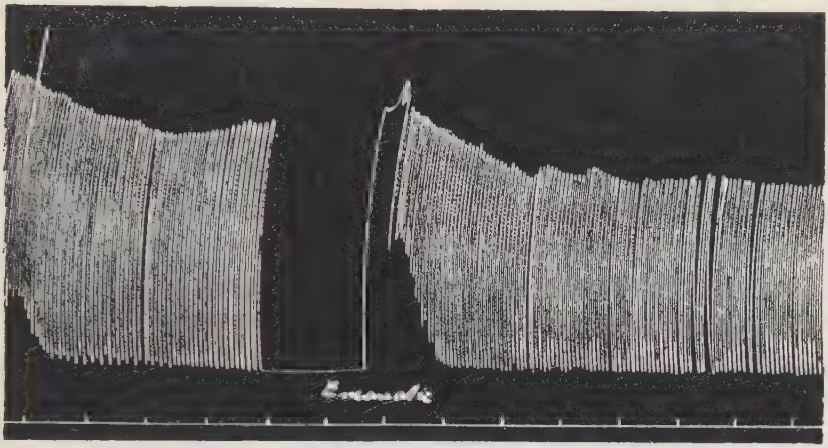


Fig. 1.—The revival of a frog's heart by emanation.
The dose may vary between 1/300 and a few microcuries. The concentration of the calcium in the Ringer solution has to satisfy the formula em. $\times$ Ca $= 2.5 \cdot 10^{-10}$ (emanation in curies, Ca in mols.).
The time is marked in minutes.

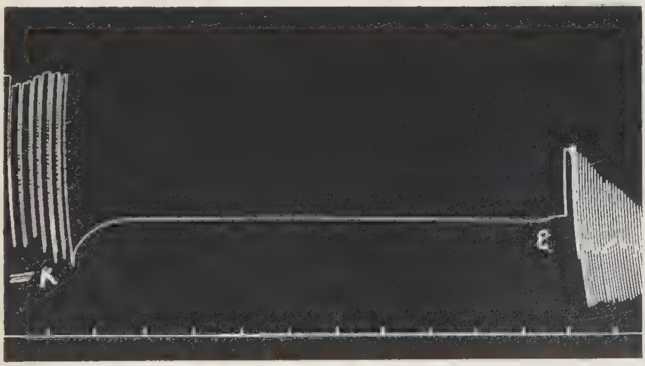


Fig. 2.—The revival of a frog's heart by emanation, as in fig. 1.

standstill without potassium in the solution may be as long as ten minutes.

We formulated the second law at the beginning of our investigations

as a consequence of paradoxical phenomena [1]) met with at the moment of transition from one to another, both fluids being perfectly appropriate if they were used alone.

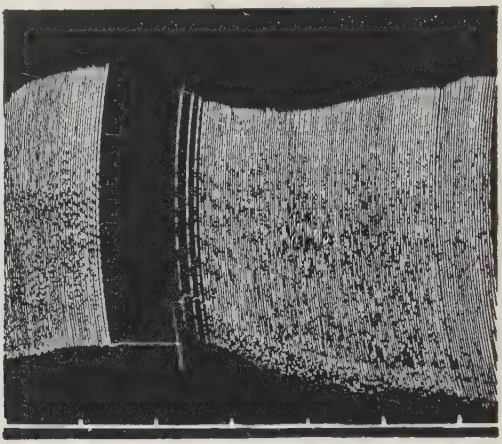


Fig. 3.—Paradoxon K⟶Th.
At the white spot the potassium-Ringer solution is changed into a Ringer solution with colloidal thorium-hydroxide in place of potassium.
The time is marked in 6-minute intervals.

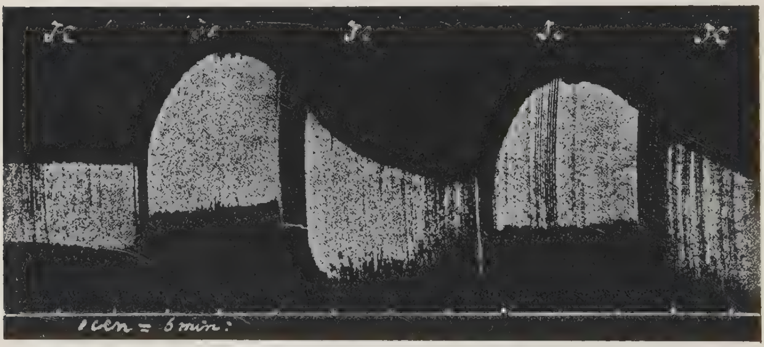


Fig. 4.—Paradoxon K⟶Io⟶K.
The potassium-Ringer solution contained 150 mgr. KCl pro litre, the ionium-Ringer solution 3 mgr. coll. ionium-hydroxide.
The time is marked in 6-minute intervals.

---

[1]) Roy. Acad. of Sciences, Amsterdam, 24th Feb. 1917.

If we change the solution of potassium to a thorium-Ringer, the heart comes to a transitory standstill (fig. 3), but not always [1]).

The same if we change the solution of potassium to an ionium-Ringer [2]), or *vice versa* (fig. 4).

And in the same way if we change the potassium-Ringer to emanation (fig. 5) [3]).

But complete evidence of this law, *i.e.* the antagonism between the light and the heavy elements, was not acquired until we had overcome the sudden changes of physico-chemical conditions and established a

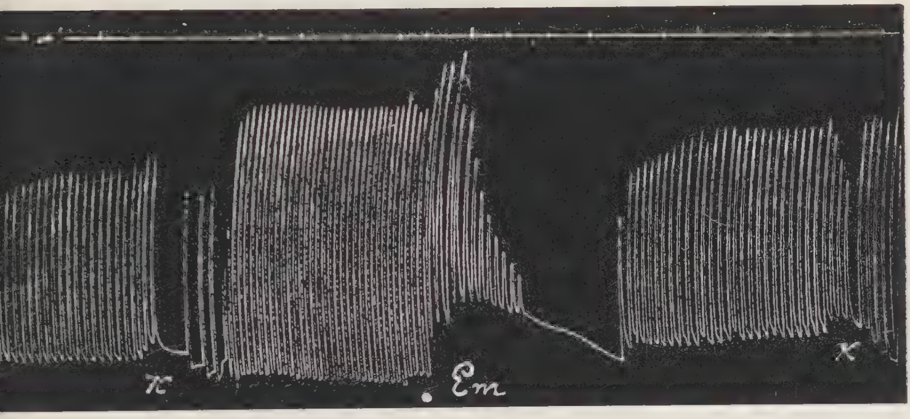


Fig. 5.—Paradoxon em.→K→em.→K.

The emanation Ringer solution contained 0·1 microcurie pro litre, the potassium Ringer solution 50 mgr. KCl (frog-heart).

The time line marks $^1/_6$ of a minute intervals.

long series of gradual equilibria between balancing quantities of alhpa- and beta-radiators[4]).

Fig 6 shows a series of such equilibria between the action of potassium and of ionium; successively augmented quantities counterbalance each other [5]).

The same phenomena can be realised with potassium and emanation or with beta-radiation from without and uranium [6]). The equilibria

---

[1]) C. R. Soc. de Biol., t. 84, p. 704.
[2]) Arch. intern. de physiol., t. 18, p. 289, 1921.
[3]) J. B. Zwaardemaker, Onderz. Physiol. Lab., Utrecht (6), iv. 16.
[4]) Roy. Acad. of Sciences, Amsterdam, 24th Feb. 1917.
[5]) W. H. Levend, Onderz. Physiol. Lab., Utrecht (6), ii. 193.
[6]) Roy. Acad. of Sciences, Amsterdam, 31st March 1917.

are durable in these cases also, although on one side there is a purely physical factor and on the other an element with chemical affinities. But the latter embodies a physical factor too, the radiation of some of its atoms. The equilibrium is immediately broken if we expose the heart to a Ringer solution without potassium.

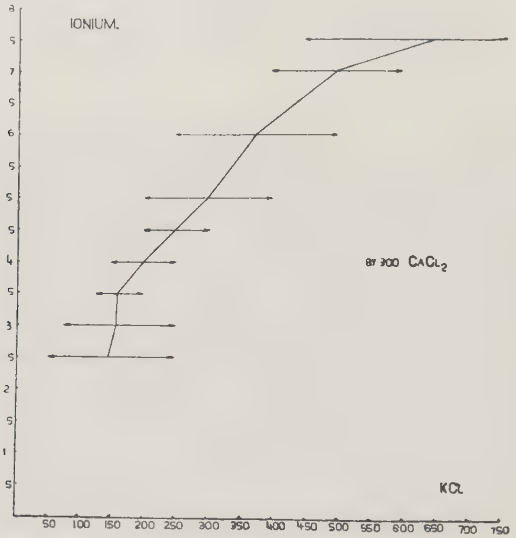


Fig. 6.—Equilibria between balancing quantities of alpha- and beta-radiators (frog-heart).

On the axis of the abscissæ the dose of potassium chloride is marked, and on the axis of the ordinates that of colloidal ionium-hydroxide, both in mgr. pro litre. The length of the arrows gives the augmentation or diminution of potassium chloride in the solution which can be made without interrupting the standstill of the heart. To the left and right of the zone in which the arrows are traced the heart is pulsating. The places to the left represent prevailing alpha-radiation, the places to the right prevailing beta-radiation.

Only two objections may be raised: first, the substitution of potassium by a quasi-non-radioactive substance such as cesium; second, by the apparently small potency of the potassium that always remains in the tissues, when it is washed out superficially.

The first objection has lost its significance, since we have been able to show that cesium can only serve as a substitute so long as it is not purified. The physiological effect of commercial preparations is due to the presence of some beta-radiating impurity. When the latter

is removed the physiological effect in question has also disappeared[1]).

The second objection is refuted by the work of CLARK[2]) on the removal of potassium from the tissues by perfusing the organs with a solution without the radioactive element. In an hour or even half an hour so much of the store is removed that the total amount of potassium is decreased below its threshold value, and its function is therefore stopped[3]).

All potassium is radiating day and night; feebly, however, for in each second only one of the eight trillions of atoms is exploding. But the number of atoms and the power of penetration of the beta-particles is very great, and therefore we may estimate that, for instance, in a frogheart the whole organ is every fourth second under the sudden influence of what is analogous to a small electric spark. This perpetual bombardment I have named bio-radioactivity. We may discuss its physiological significance.

On an average in the frog's heart an explosion appears every fourth second. Curiously enough, the rate of the pulsation in a glycose frog's heart is one beat every third or fifth second. Nevertheless the relation cannot be direct, for temperature changes the rate but does not change radiation.

The parts of the organism where we can remove the potassium from superficial layers of cells, and partly also from the store, and where we can substitute for it other radiating elements or radiation from without, are not numerous, and we have to search for them in surviving, isolated organs. Such are:

(*a*) The heart[4]), the intestine), the uterus[6]).
(*b*) The synapses of nerves[7]).

As the function ceases when potassium is omitted and returns by fresh radiation, we are certain that these functions are under the command of radioactivity.

We will give examples of the revival of function in some of these cases.

---

[1]) H. Zwaardemaker, W. E. Ringer, and E. Smits, Roy. Acad. of Sciences, Amsterdam, 30th June 1923.
[2]) A. J. Clark, Journ. of Pharm. and Exp. Therap., xviii. 423.
[3]) Journ. of Pharm. and Exp. Therap., xxi. 151.
[4]) "The mammalian heart in a Langendorff preparation," E. H. Jannink and T. P. Feenstra, Ned. Tijdschr. v. Gen., ii. 1406, 1920.
[5]) E. H. Jannink, Thesis, Utrecht, 1921.
[6]) H. de Raad, Thesis, Utrecht, 1922.
[7]) K. T. A. Halbertsma, Pflüger's Arch., Bd. 197, p. 611.

Fig. 7 demonstrates the revival of the frog's heart by the radiation of radium from without. After a standstill of five minutes an open

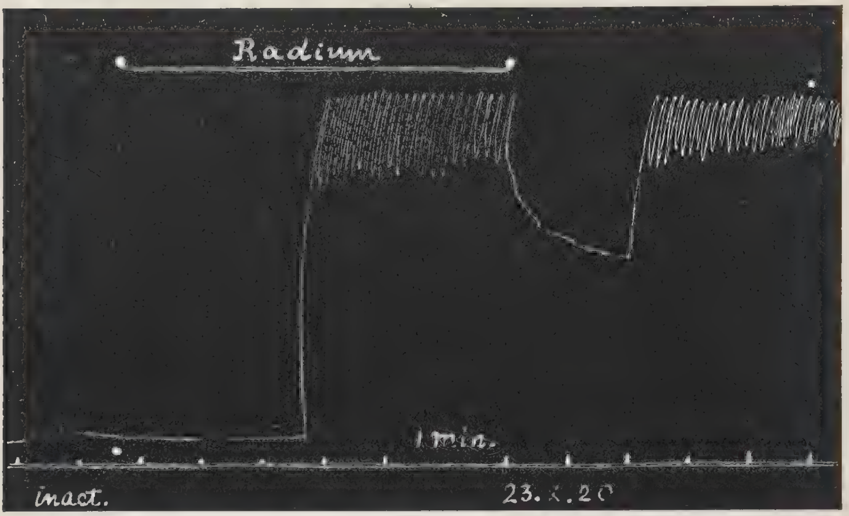


Fig. 7.—The revival of a frog's heart by the radiation of open radium from without. The time line marks minutes.

preparation of radium is placed next the heart at a distance of 3 millimetres. In a short time the beats return, and the heart pulsates vigorously and regulary during a long period (half an hour).

I will next show the curve of a standstill obtained by equilibrium between rightly balanced quantities of potassium and emanation (fig. 8). As one of the two substances acquires a preponderance the beats return with full power. In our curve an addition of potassium produces the revival.

An example of bio-radioactive influence on synapses is shown in fig. 9.

The first part of the curve gives the regular uranium beats of a Petromyzon heart. As soon as the vagus is stimulated by a faradic current the side currents cause the animal to move and the curve rises. During a short latent period the frequency remains the same, but the vagus effect appears to escape later and to give place to the regular ordinary uranium beats. Without radioactivity all irritability of the vagus nerve is lost[1]).

[1]) J. B. Zwaardemaker, Arch. neerl. de Physiol., t. 9, p. 222. (Consult also H. Zwaardemaker and J. W. Lely, Arch. neerl. de Physiol., t. 1, p. 948.)

My examples have in common:

First, an explicit periodicity;

Second, a refractory period.

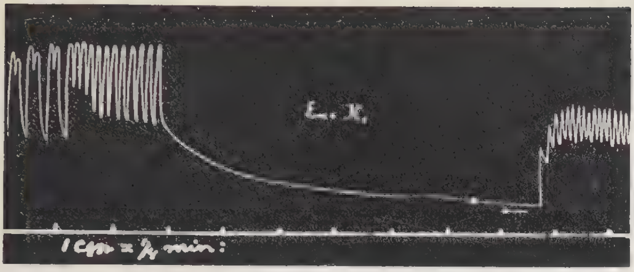


Fig. 8.—Standstill of a frog's heart obtained by rightly balanced quantities of emanation and of potassium chloride in the Ringer solution.

A heart is pulsating under the influence of 0- 1 microcurie pro litre. When 50 mgr. potassium chloride is added the heart stops. The small cross signalises the moment that the cylinder is stopped and the emanation is cut off, the potassium alone remaining. A short time ($\pm$ $2^1/_2$ min.) later a revival is seen under the influence of the beta-rays of potassium.

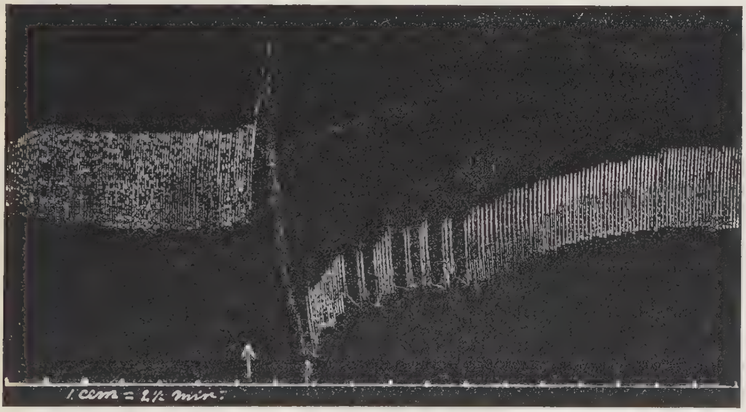


Fig. 9.—Uranium pulsations of a lamprey heart and vagus effect.

The Petromyzon fluviatilis is perfused by a cannula in the vena cava inferior and its heart is suspended. During the time limited by the two arrows the vagus is stimulated by a weak faradic current at its origin in the medulla oblongata.

The time marks $2^1/_2$-minute intervals.

Both originate in the regular alternation of ana- and katabolism. In the case of the heart the periodic time of the circular process is a

second in Petromyzon, to a minute in the frog; in that of the vagus synapsis the periodic time is much shorter, conformably to the shorter chronaxie; in that of the vasomotor synapsis longer, conformably to the longer chronaxie.

Now the explosions in the potassium, present in the store and in the superficial layers of the cells, are generally too rare for the radiation to be the direct mechanical cause of a beat, as is a touch with a probe. There must be another relation between radiation and function of such a kind that the ana-katabolic process goes on independently, the explosions being only necessary to guarantee the continual succession of the long series of cyclical processes. Without any radiation the cyclical processes, acting like an electric machine, will have a great efficiency and only a small loss of energy by degradation, but some loss there will be, and at the end the free energy of the system will diminish. From a physical point of view, therefore, a standstill must arrive in time, unless there should be a new source of energy at hand. Vitalism supposes that protoplasm is such a source. For an analogous case MAXWELL invented his demons. Happily we can picture to ourselves where the demons are hidden. We find them in some of the potassium atoms stored in the cells and emitting at irregular moments electrically laden corpuscles.

Bio-radioactivity, therefore, enters into the causality of animal function. Bio-radioactivity, however, is not the only condition determining the physiological functions of organs. Temperature, hydrostatic pressure, osmotic pressure, the actual reaction, and the oxygen supply are other conditions which must be fulfilled in normal life. A certain equilibrated state of the ions in the tissue fluid and the blood is also necessary. The proportion between the quantity of sodium plus potassium and that of calcium must average 60. The phenomenon was known to SYDNEY RINGER, and as it has been studied very exactly by JACQUES LOEB we will not discuss it here, but only remark that through this relation the range of combinations of calcium with potassium and its substituting elements, so far as they take the form of ions, will be limited[1]). Nevertheless very different quantities of potassium and also of the substituting elements will function if they are chosen proportionally to the fluctuation of the calcium of the perfusing fluids.

We have performed many hundreds of such experiments. Fig. 10 gives a logarithmic graph of the extreme doses, which have maintained the functions of the surviving, isolated organs for a long time. On

---

[1]) C. R. Soc. de Biol., t. 82, p. 625.

the absicissa are ranged the intensities of radiation of the elements potassium, thorium, uranium, and radium, measured by the number of explosions per gram and per second. On the ordinates the doses are given in grams per litre.

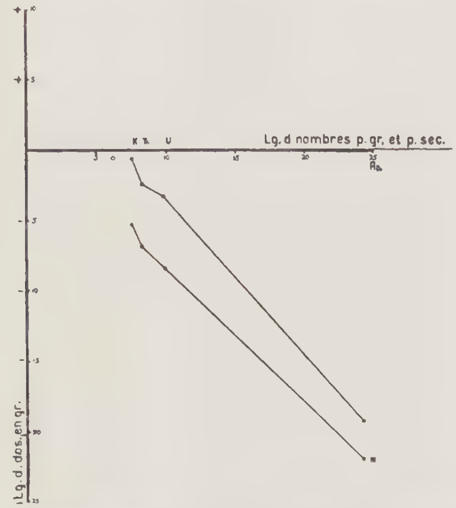


Fig. 10.—Logarithmic graph of the doses in the Ringer solutions.
On the abscissa the number of explosions per second in one gram of potassium, thorium, uranium, and radium respectively.
On the ordinates the doses in grams per litre.
The zone between the two lines of limiting doses (max. and min.) is that of the doses of pulsating hearts.
The straightness of this zone demonstrates the corpusculo-equivalency of the doses in the fluid.
On an average, in a litre of the solutions the same number of explosions is always taking place.

How to explain this great variability in bio-radioactivity?

I haven taken a great deal of trouble to investigate these relations, and believe that hormonal conditions are the cause of it[1]).

Radioactivity is not altered either by temperature or by other physical or chemical influence, but the sensitivity of the organ can show very great fluctuations depending upon the presence of sensi tisers and desensitisers. Many of these are artificial, such as fluorescein, eosin, nicotine, etc.; others are physiological, such as choline, adrenaline, histamine, calcium, etc. For the moment I will only say a

[1]) Arch. intern. de physiol., t. 18, 292 (Livre jubl. Frédéricq).

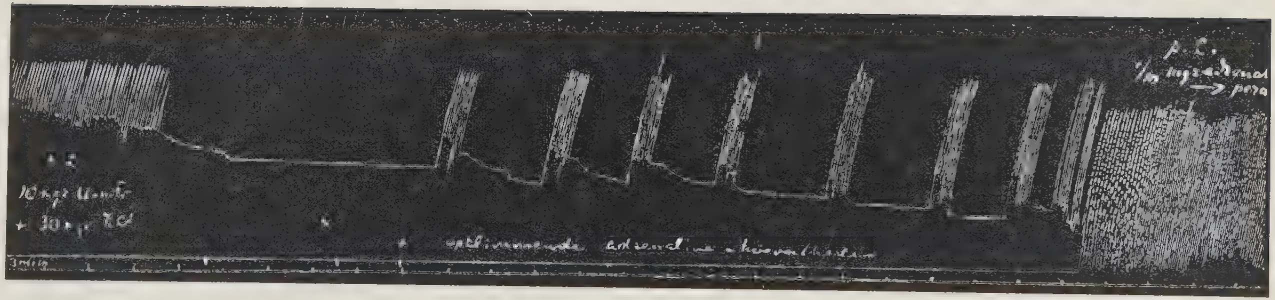


Fig. 11.—Equilibrium between the radiators of potassium and uranium in the fluid, broken by the addition of adrenaline.
The time marks 3 minutes. After 10 minutes equilibrium.
The adrenaline is given in refracta dosi, and groups of contractions reappear.
Finally, the equilibrium is completely broken and the heart executes an uninterrupted series of beats under the influence of an excess of alpha-radiation.

few words on physiological sensitisers. Choline makes the heart and the intestine more sensitive to potassium (not to uranium or thorium). The same can be said of adrenaline. With these however all the radioactive elements must be used in smaller quantities, and the influence is greater if alpha-radiators are applied.

Let us imagine a state of equilibrium between the radiations of potassium and uranium. As regards the ionisation of the air and the effect on the photographic plate, both elements together will give summation, although, as we are aware, they counteract one another in our vital system. If the elements are exactly balanced the heart comes to a standstill. As soon as adrenaline is added, one-millionth of a gram to a litre, the equilibrium is broken: powerful, regular beats appear. The addition of a very little choline (only 1 milligram per litre) then suffices to re-establish the former equilibrium. We can repeat this, and thus break and restore equilibrium in succession.

This might be a non-radioactive equilibrium between adrenaline and choline, but in our case, as in the simple radioactive equilibria, we attain the purpose *also* by adding a radiating element at one of the two sides. *Even a radiation from without by mesothorium or radium under mica can do the same.* The functions will be caused to resume by the preponderance of one of the radiations, and the equilibrium will return if the doses are balanced with regard to the modified sensitivity of the organ. Each sensitiser has its own power which can be measured in this way. It is a broad field of research, for each different organ has its particular conduct.

In normal life we have probably to do in this matter with choline, adrenaline, histamine. Their sensitising effects are antagonistic to the desensitising effects of calcium and the monovalent fatty acids. As all these substances are commonly present in the tissues and are gradually washed out by the perfusing fluids, the final result must be very variable. It cannot therefore surprise us that the seasonal variations, the previous state of health of the animal, the temperature, the rapidity of perfusion, the composition of the solutions, have a great influence on the result. Only if guided by strict rules can we hope, on repeating our experiments, that the result will be the same.

I may finish with some quantitative considerations. In the human body 80,000 explosions are taking place every second in the potassium atoms, which are dispersed throughout the system.

Fig. 12 gives the distribution of the explosions as they show themselves during an eighth part of a second. Every explosion represents the third of a microerg, which gives for the whole body $^{1}/_{45}$ of an erg

per second; a very small quantity, if we compare it with the whole economy of the body. But comparing this quantity with the threshold stimuli of our higher senses or the electrical stimuli irritating a nerve, the small quantity of energy that is set free in the body by radiation has an enormous value. One-milliardth part of an erg of light suffices

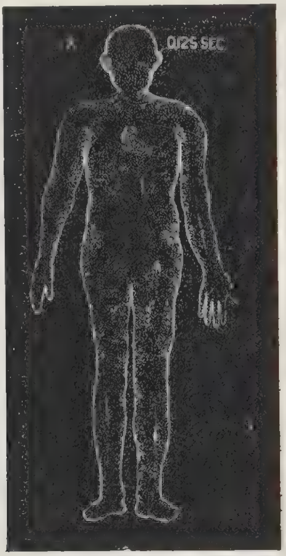


Fig. 12.—Distribution of the explosions in the potassium atoms of the human body in a period of 0- 125 or 0,25 sec.

The number of potassium atoms in our body is estimated at $^2/_3$ quadrillions. Per second, 80,000 of these atoms are exploding and emitting a beta-particle with an initial velocity of $^2/_3$ of the velocity of light. At a distance of 1 millimetre from its point of origin it has probably lost half its energy.

to stimulate the retina of the eye. We can therefore imagine that the energy of bio-radioactivity may have a decisive influence on the living system *if it finds an appropriate receptor,* and it is this which we have tried to find for certain systems. Applied in heavy doses radium destroys the tissues, but applied in characteristic places in *microdoses* radioactivity may cause a revival. We have seen in our curves how radioactivity in its purest form, and nothing else, can restore function which has been lost by its removal. Not always, however, do we see such an effect. It depends upon the presence of a receptor, which is found only in certain organs predestined to the influence of bio-radioactivity.

Indeed its action as a mechanism is somewhat difficult to understand, for the rate of the explosions in the tissues is slow, and we must suppose the power of summation in the receptors to be very great. But if we allow ourselves to be guided by our theory, we discover new facts whenever we go to Nature to seek for them. That we can predict such facts is not a proof of the truth of the theory, but it makes the theory useful. I hope therefore that workers in physiology will accept my ideas, at any rate for a time.[1])

[1]) This paper was read at Liverpool on 13 th Sept. 1923 in Section I. of the British Association for the Advancement of Science.

„EMANATION AND CALCIUM".

BY

H. ZWAARDEMAKER, T. P. FEENSTRA AND
M. E. J. M. STEYNS.[1])

(Communicated at the meeting of march 29, 1924).

The well-known relationship which must exist in physiological systems between potassium and calcium induced the authors to examine whether such a relationship could also be discovered between emanation, the most ideal potassium-substitute[2]), and calcium. A few preparatory examinations had already shown that the ordinary formula K/Ca could certainly not be applied here without alteration.[3])

When one of us (S) had invented a contrivance by means of which it was possible to keep an emanation solution shut off from the air, and yet to use it as a perfusing fluid with only a scarcely noticeable change in hydrostatic pressure, the last obstacle was removed to a more systematic research. This contrivance consists of a small Mariotte bottle filled to the brim, the tube for the airsupply being covered with a limp rubber bag (condome). When the fluid escapes from the lower opening the bottle can fill itself with air from above; which however remains entirely separated from the fluid.

The experiments were done with spontaneously pulsating hearts of frogs and lampreys (Petromyzon fluviatilis). In the first a Kronecker cannula was introduced into the ventricle, in the second a simple glass tube was placed in the inferior vena cava, via the hepatic vein. In the first case therefore only the ventricle was perfused, in the second the whole heart. Registration was effected by suspending the ventricle, respectively ventricle and atrium.

The general course adopted was the following: First the organ pulsated during a quarter of an hour with a suitable potassium-Ringer

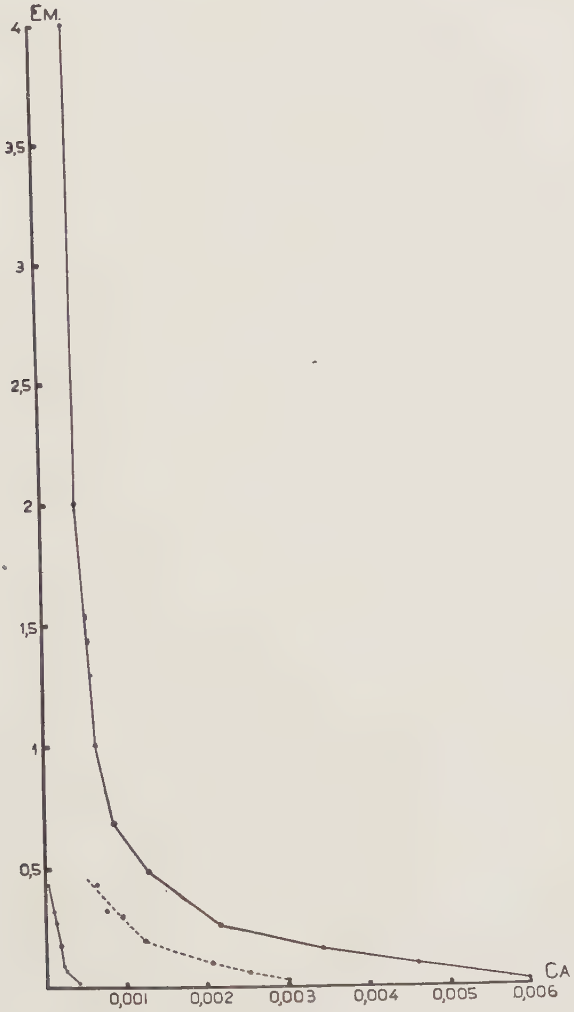
---

[1]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Proc. vol. 27, p. 425.

[2]) H. Zwaardemaker. Verslag Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Deel XXVI (1917), p. 776; these Proc. Vol. XX, p. 773.

[3]) H. Zwaardemaker et T. P. Feenstra, C. R. Soc. de Biol. T. 84, p. 377, 1921.

solution. If the circumstances made it desirable, the Ca-ion also was partially or wholly removed from the fluid which was intended to



produce a standstill. And lastly when it stood still, the organ was perfused with the fluid we wished to examine.

The first series of experiments determined the smallest quantity

of calcium ion and the smallest quantity of emanation, which, buffered with bicarbonate of sodium, (100 mgr. p. L.) and mixed with a solution of sodium chloride (6.5 gr. p. L.) just admitted of a regular pulsation.

A second series of experiments determined the largest quantity of calcium ions and the greatest quantity of emanation, which, buffered with bicarbonate of sodium (200 mgr. p. L.) and added to a sodium chloride solution (6.5 gr. p. L.) just admits of or prevents a regular pulsation.

As a starting point for the addition of calcium chloride we used a concentrated aqueous solution with a specific weight of 1.2294 and containing 25 % dry $CaCl_2$ (according to the tables of LANDOLT and BÖRNSTEIN 4th edit. p. 470).

As a starting-point for the addition of emanation we used 1 microcurie, which we acquired by leaving a solution of radium (1 to a million) in bottles of 100 cm^3. to itself during a month, after which the emanation was distilled off into a vacuum. The emanation gas obtained in this manner was then added to the physiological sodium chloride solution to be used in the various experiments.

In the foregoing graph we have summarized the results obtained. On the axis of the abscissae the different quantities of calcium in gram molecules per L. have been noted, on the axis of the ordinates the quantities of emanation in microcuries p. L. Perhaps the last-named figures are slightly too high, as a certain loss of emanation ensues from a small dead space in the outlet tube of the emanation bottle.

The highest line is the line of maximum quantities. Above this line the heart stands still, and below it it pulsates. The lowest line is the line of minimum quantities. Below the line the heart stands still and above it it pulsates. In cases responding to points above the maximum line no electrocardiogram was visible; below the minimum line only when sufficient emanation was present, f.i. 1/100 microcuries p. Litre.

The zone between these two curves is the zone of regularly pulsating hearts. Such an automatism can be maintained for any length of time if only care is taken to fix up a new Mariotte bottle when the old one has been emptied.

It is of course possible to discover the horizontal centres of these two lines. These points answer to the following.

Emanation in curies	Calcium in gramme molecules	Em. $\times$ Ca.
0.5×10^{-7}	5×10^{-8}	2.5×10^{-10}
0.8×10^{-7}	3.6×10^{-8}	2.9×10^{-10}
1×10^{-7}	2×10^{-8}	2.0×10^{-10}
1.5×10^{-7}	1.5×10^{-8}	2.25×10^{-10}
2×10^{-7}	1.3×10^{-8}	2.6×10^{-10}
3×10^{-7}	0.82×10^{-8}	2.46×10^{-10}
4×10^{-7}	0.75×10^{-8}	3.0×10^{-10}

As may readily be seen a line drawn through the above-mentioned points, (see dotted line), satisfies the equation:

$$\text{Em} \times \text{Ca} = \pm \text{ constant.}$$

We have not dared to presume upon the biological significance of this relationship. One of us (F) formerly found: $\frac{K}{Ca} = \pm 2$ (K and Ca in gram molecules) using the same object to experiment upon; we now found: Em $\times$ Ca $= 2.5 \times 10^{-10}$ (averaged), Em in curies, Ca in gram molecules.

Both formules point to a relationship between the radioactive element and calcium. A closer examination of the first relationship has proved that it is an exceptional case of a general balance of ions, which always finds expression in a quotient. Such a quotient is supposed by some authors to mean an antagonism; SPIRO[1]) has, however shown that one should speak of pseudo-antagonism, as the quotient only expresses that numerator and denominator weaken, but by no means neutralize one another.

In the case before us we are dealing with neither antagonism nor pseudo-antagonism, for in the product Em $\times$ Ca both factors support one another. A closer examination shows that both factors have a limit, which lies at approximately $^1/_{300}$ microscuries per Litre for emanation, and at a few milligram per L. for Ca, and in the latter case the electrocardiogram remains visible if only sufficient

[1]) K. Spiro, Baseler Antrittsvorl. 1921, and Schweiz med. Wochenschr. 1921, No. 20.

microcuries are present. Calcium can therefore be dispensed with, not emanation. In other words, calcium is not an emanation-substitute, but an emanation-intensifier.

We have not yet been able to discover a physical cause for the intensifying influence of Ca on emanation for the automatisms we examined. Emanation is a pure alpha radiator and a heart pulsating on emanation entirely possesses the character of an organ in alpha automatism, with respect to paradoxes and radiophysiological equilibria. The intensifying influence which Ca exerts must, therefore, be an influence on the alpha radiators, unless one may accept that the presence of Ca aids the adsorption of emanation. For emanation is highly absorbed not only by charcoal [1]) but also by animal tissues. As soon as occasion offers we will try to discover whether Ca exercises any influence on this adsorption. If this were the case it would offer an explanation, for it is not the emanation atoms in the centre of the perfusing fluid which are of biological signifiance. It is the atoms absorbed by the cellis which revive the automatism which was forfeited by removing the radioactive element. In order to obtain a similar result by radiation from without the bombardment of alphaparticles must of necessity be a million times stronger.

Some time ago one of us (Z) examined this, together with GRIJNS [2]), in experiments in which a pulsating heart was brought to a standstill by removing the potassium after which the regular pulsations were revived by radiation with polonium, applied externally.

The experiments took place in completely quiet surroundings (camera silenta of the laboratory) so that no jerks or shocks could reach the heart. Nevertheless the hearts revived spontaneously, while the perfusion with potassium-free Ringer continued. This research was repeated a short time ago by VOORSTAD [3]) on a more systematic and extensive scale, with the same results. The number of particles emitted in these experiments is almost infinitely large as appears from the strong scintillating effect which polonium produces; only a few of these however penetrate to the depths as their penetrating power is fairly limited. As far as we could discover the Ca present in the fluid had neither a stimulating nor an inhibitory influence.

---

[1]) Mixtures are of great importance. Cocoa-nut absorbs best, compare St. Meyer v. Schweidler, Radioaktiviteit 1916, p. 329.

[2]) Zwaardemaker en Grijns, Arch. néerl. t. 2, p. 500, 1918. Comp. also Verslag Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam Dl. XXVIII (1919), p. 370; these Proc. Vol. XXII, p. 383.

[3]) J. N. Voorstad, Diss. Utrecht 1923.

In the case we speak of in this communication we substitued the microradioactivity of a perfusing fluid for the macroradioactivity of the external radiation.

We are of opinion that the fact the lost automatism can, all the same, be revived with the same certainty, must be ascribed: 1° to the large area of the walls of the lacunes in the muscles, 2° to the greatly increased concentration, which it attained by the adsorption on the limiting membrane between cells and perfusing fluid, 3° the almost entire lack of distance between the source of radiation and the seat of automatism.

„ON CATHODE-RAYS AS SUBSTITUTES OF POTASSIUM"

BY

H. ZWAARDEMARER and T. P. FEENSTRA [1]).

(Communicated at the meeting of June 27, 1925).

When the heart has been deprived of all the free, diffusible potassium and also of part of the permanent potassium, it comes to a standstill. The pulsations will recommence spontaneously as soon as potassium or any of its radio-active substitutes are administered. This result was achieved with rubidium, thorium, uranium, ionium, radium, emanation. Neither the kind of corpuscular radiation, nor its velocity causes any difference in the primary effect. The nature of the effect depends on the inherent physiological disposition of the organ, and further on the dosage, leaving aside a minor adventitious influence of previous condition and accessory circumstances.

Instead of the radio-activity of the radio-active elements added to Ringer's solution we may also apply external radiation. We managed to do this with mesothorium, radium, polonium. In this instance also the kind of radiation did not matter. The effect was the same in all cases examined. The dosis alone was of importance. Too small a dosis proved entirely ineffectual. At a given moment a certain threshold is passed and the effect is achieved. This cannot be attained before a certain latent period is gone through, in which a summation of radiation takes place. A prolonged radiation will again generate a standstill (super-radiation). When the source of radiation is removed an after-effect will be noticed. The speed of the corpuscule is of significance in so far as it determines the amount of radiation that penetrates the pericardium.

In the last few months we have tested the cathode-rays. We procured a cathode-tube with a Lenard window of aluminium, say 9 μ thick. The vacuum we allowed to range between 0,15 and 0,01 mm. Hg., and the current in the secondary circuit of our

---

[1]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Proc. vol. pag. 650.

inductorium between 0,1 tot 0,5 mA. The primary current was drawn from a battery of 8 volts, and the voltage in the spark-gap that was employed as a shunt, may presumably have amounted to 700 volts. The inductorium was of an old construction and not very large, so that we could go on working without the risk of heating the cathode-tube too much. Of course, after some time the aluminium window was burnt through, but it was immediately replaced by a new one. The vacuum was maintained by a rot. Cenco hyvac pump. In the interval between two experiments the amount of cathode-rays we worked with, was ascertained by roughly estimating their effect upon photographic paper. In the space of ten minutes a distinct blackening was obtained provided that the vacuum was kept lower than 0,03 mm. Hg.

A control experiment proved that a very powerful radiation, such as was used by W. E. Pauli and A. Hartmann [1]), was completely negative. Not until we remained within the limits stated just now, did we obtain positive results. A current of 0,3 mA. in the secondary circuit and a vacuum of 0,03 mm. Hg. were the conditions we had in view.

At first frogs were the animals we experimented with but when the hot weather suddenly dried up the waters in the province of North-Holland, and fishermen found the frogs dead in their nets, we worked with eel's hearts. The smaller specimens served our purpose better than the larger ones, because with them weaker rays could be taken to penetrate to the nodus atrio-ventricularis.

The frog's heart was attached to a glass Kronecker cannula. After some time the rhythm is noted during 15 minutes' perfusion with normal Ringer's solution. The ligature that held the cannula in its place, was applied as near as possible to the sulcus atrio-ventricularis

The eel's heart was attached to a simple, straight glass cannula, held fast by a ligature on the junction between sinus and atrium. Again we waited for regular pulsations during 15 minutes' perfusion with Ringer's solution.

Next we proceeded to Ringer's solution, from which the 100 mgrs of potassium-chloride per liter that it contained at the beginning, had been left out. The water of these fluids had been freshly distilled in glass, and the chemicals had been tested for the abcence of potassium (cobalt-nitrite-method). We now looked for the arrest of the cardiac action consequent on the deprival of potassium.

---

[1]) W. E. Pauli und A. Hartmann, Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. **103**, p. 95, 1924.

TABLE 1.

Revival of the pulsations in a heart that is radiated while it is constantly perfused with potassium-free Ringer's solution.

Data	Animal	Previous standstill (min.)	Latent period until the 1st recovery (min.)	Vacuum m.m. Hg.	Recovery	After-effect	Particulars about the after-effect
8 May	frog	10	20		3 times	no	
20 „	„	10	18		2 „	„	
4 June	eel	48	18	0.08	1 time	yes	
8 „	„	5	17	0.09	1 „	„	in groups
8 „	„	6	3	0.08	1 „	no	
9 „	„	30	3	0.08	in groups	„	
10 „	„	7	15	0.09	1 time	yes	„ „
10 „	„	30	3	0.09	1 „	„	
12 „	„	7	25	0.04	1 „	no	
13 „	„	7	3	0.02	1 „	yes	
15 „	„	5	9	0.02	1 „	„	„ „
Average		15	12	0.07			

Subsequently the organ was suspended at a distance of 6 mm. from the aluminium window of the cathode-tube, so as to enable the pencil of rays to reach the atrio-ventricular junction in due time.

After a complete standstill of 15 minutes on an average the cathode-radiation was begun and we waited for the pulsations to recommence. If this did not happen within half an hour, the mechanical excitability was ascertained at different intervals. It seemed to us that it was chiefly the powerful rays (the kind that produced in 10 minutes a strong blackening on the photographic paper) that caused inexcitability for mechanical touch.

In a series of experiments with 15 hearts 4 negative cases occured (the latter only when intense radiation was applied). The eleven positive results are given in the following table.

Even strong hearts cannot stand a long-continued potassium-free perfusion. It would seem that a prolonged unbalanced condition $\frac{Na + K}{Ca}$ is inconsistent with a lasting automaticity. In order to ensure an indefinite space of time, between the beginning of the

TABLE 2.

Recovery of the pulsations in a heart that is radiated while it is constantly perfused with potassium-free Ringer's solution to wich is added per liter 50 mgrms of perified, consequently non-radio-active caesium-chloride.

Data	Animal	Previous standstill (min.)	Latent period till 1st recovery	Vacuum mm. Hg.	Recovery	After-effect	Duration of cathode pulsations	After-effect	Particulars about after-effect
16 June	eel	6	10	0.03	in groups	yes	18	249	in groups
18 „	„	20	17	0.02	first continuous	„	195	66	„ „
19 „	„	30	17	0.02	continuous	„	51	150	continuous
Average		19	15	0.02			55	155	

standstill and the cathode-radiation, about 50 mgrs. of Caesium-chloride per liter were added. Under the control of Prof. W. E. RINGER this caesium-chloride had been purified of the traces of a radio-active admixture present in the commercial preparation. In two years' time the inactivity of this salt had not changed at all. In 40 minutes the scale of the very sensitive quadrant-electrometer did not shift more than three division marks with 74 grms. of CsCl in a large flat ionization-chamber. So it can be considered to be absolutely inactive, and did not, of itself, make any heart resume its beating when it was added to potassium-free Ringer's solution.

Four hearts were subjected to these experiments. On an average 19 minutes were allowed to elapse between the complete arrest of the heart's action and the commencement of the cathode-radiation. Three hearts gave positive results, one negative. In all probability the radiation had been taken too weak in respect to the size of the heart.

Table II illustrates the positive cases:

The recovery of the heart-function generally appeared suddenly, without any previous intimation, after a latent period, in wich a summation took place of averagely 12 min. in table I and 15 min. in table II.

After some time, however, the restored heart comes to a standstill (super-radiation). Then the cathode-radiation was discontinued and

we waited. In half the cases an after-effect revealed itself, which was some-times of short duration, but at other times could persist even for hours.

The type of recovery is not always the same. In Fig. 1 we have pictured a case of an eel's heart that has been deprived of potassium, and has subsequently been left alone for half an hour. After this longcontinued absolute immobility it was exposed to cathode-rays, as above described, while at the same time the permanent potassium-free perfusion was continued. The vacuum measured 0,014 mm. Hg., the secondary current 0,15 mA. During the radiation the vacuum decreased to 0,022 mm. Hg., consequently the secondary current rose to 0,4 mA. After a latent period of 17 minutes, which was attended with a few spontaneous contractions, the latter were resumed very regularly, and gradually at first. These beats continued for 15 minutes. Then the current was interrupted and an after-effect remained, which was originally of a continuous nature, but eventually became grouped.

In Fig. 2 we give another type of recovery. On the left the gradually vanishing pulsations as a result of the deprival of potassium. After waiting 6 minutes the cathode rays were inserted. After 10 minutes the contractions were resumed, and continued, also after cessation of radiation, until far into the night. Meanwhile due care was taken to maintain a perfusion entirely free from potassium.

The penetrating power of the rays differed slightly. In table I the vacuum averaged 0,08 mm. Hg., in table II 0,02 mm. Hg. We endeavoured to conform the penetrating power of the rays to the size of the heart, but we sometimes failed in our effort.

In spite of this uncertainty the result was positive in the large majority of cases (14). In the remaining 5 negative cases either the radiation had been too penetrating and too profuse (3 cases), or the heart was covered by a layer of water (1 case), or the penetrating power was too weak in proportion to the size of the organ (1 case). The latter supposition proved to be true, when in a case that was negative at first, the heart (that had first been restored on normal Ringer's solution) was again brought to a standstill by deprival of potassium, and was finally restored again by a kind of rays of greater penetrating power.

We may, therefore, be justified in concluding that, provided that the circumstances are favourable, also cathode rays are competent to restore the automaticity of a heart that has been brought to a standstill by deprival of potassium.

Fig. 1.

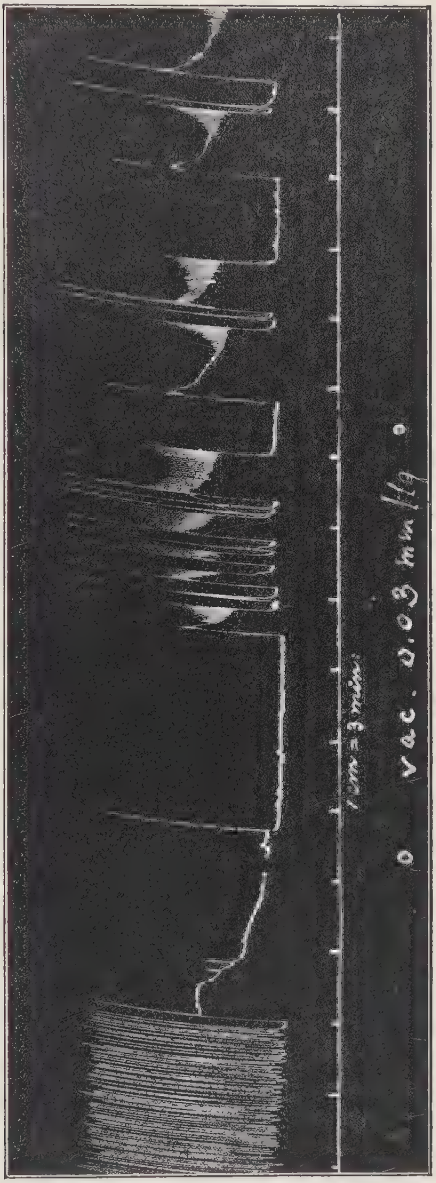


Fig. 2.

So besides the mesothorium-, and the radium-rays, the cathode-rays are also to be considered as a physiological agent. The electrons emitted, though they vary as to speed (in the above series their penetrating power decreases $\frac{1}{2}$ c., $\frac{1}{2}$ c., $\frac{1}{15}$ c.), carry the same charge (1 unit). On the other hand polonium radiation has a smaller speed ($\frac{1}{20}$ c.) and a positive charge (2 units).

The manner of revival was in every case determined by the organ, not by the stimulant.

For the present we are unable to say to what amount the radiation reaches the nodes atrioventicularis.

EXPLANATION OF THE FIGURES.

Fig. 1. Recovery of the automatic movement by cathode-rays. Vacuum ranged between 0.014—0.022 mm. Hg. in second circuit 0.15 to 0.40 m.A.

Fig. 2. First standstill, then recovery by cathode-rays in the interval between the two white points.

Vacuum ranged between 0.01 and 0.05 mm. Hg.; in second circuit 0.3 m.A. After cessation of the radiation after-effect (continues until far into the night).

THE BIOLOGICAL ACTION OF POTASSIUM AND ITS RADIO-ACTIVITY [1])

H. ZWAARDEMAKER.

Potassium exercises a general ionic influence and a specific atomic influence.

With regard to ionic action the potassium-ion is similar to the other univalent ions, which occur constantly in the tissues: by its specific atomic properties it possesses a more prominent significance. One of its specific properties is radio-activity. No other element of the organism possesses that property and therefore it should be considered first of all.

In doing so we were able to establish two laws in a considerable number of animal systems (1):

1. Potassium can be substituted by all the other radio-active atoms in radio-equivalent quantities.
2. An antagonism manifests itself between the elements emitting alpha-rays and those emitting beta-rays.

Either law is independent of the other (3). They have a broad field of applicability to many functions.

In a recent issue of the Journal A. J. Clark has criticized my investigations and he arrives at the conclusion (3):

„Uranium and thorium can compensate to a certain extent for lack of potassium in the frog heart under a certain narrow range of conditions, but under all other conditions in the frog's heart, and under all conditions in other tissues there is no evidence at all that uranium and thorium act as substitutes for potassium."

In the present article I will endeavor to extend Clark's „narrow range of conditions" for the heart, and also describe more fully the conditions for other organs.

It may be useful to give beforehand some remarks on the equiradio-activity of the doses in which the radio-active elements must be applied to ensure the effect of the substitution.

[1]) The Journ. of Pharmacology and exp. Therapeutics vol. 21 march 1923.

For the organs of poikilotherms the empirically established summer-doses in milligrams per litre of circulating fluid are:

K	5
Rb	10
U	0.5
Th.	1
Ra	0.5×10^{-6}
Em.	100 M.E.

The radio-activity of these amounts I take to be nearly equivalent, anyhow of the same order. That some of the elements are beta-rays, others alpha-rays, may, indeed, complicate the comparision, but it does not render it „hopeless" as Clark asserts.

According to Lazarus (4) is the ionizing power of potassium stands to that of the beta-rays of radium in the ratio of about $4 : 10^9$. The ratio of the ionizing power of potassium and that of the alpha-rays of radium is $4 : 10^{11}$, for it is said that the ionizing power of radium for air depends for only 1 per cent upon its beta-rays. The radium used in these experiments was in equilibrium with its transition products. But the action of pure radium with which we have to do when we distribute atoms of radium over a large extent of tissue, is weaker than radium that is in equilibrium with its products. This renders the ratio for potassium more favorable.

Besides the point in question it is not the ionization of air, but an action upon the cells, which for the present we will suppose to depend upon the kinetic energy of the particles shot out. In doing so it should be remembered that the potassium-rays have a power of penetration 8 times stronger than the beta-rays of radium, so that their kinetic energy is 4 times greater.

Again, radium-atoms are about 6 times heavier than potassium-atoms. In a certain weight, say 1 mgm. they are 6 times smaller in number. The chances of colliding with a cell, therefore, are also 6 times smaller.

Now the alpha-radiation of pure uranium may readily be compared with the alpha-radiation of radium. Rutherford and Geiger (5) found that 1 gram of uranium emits $2.37\ 10^4$ alpha-rays per second, pure radium, however, 3.410^{10} or 1.410^{6} times more.

Considering the heat produced by uranium and by thorium the energy of the latter must be deemed 2.7 times weaker than that of uranium. The dose to be taken might, therefore, be supposed to be 2.7 times larger.

The result entitled us to speak in our experiments of radio-equivalent doses. When afterwards the summer-doses became known, the agreement between the calculated and the experimental values was completely satisfactory. We maintain, therefore, that, when the total kinetic energy emanating from the radiation is taken as standard, the law of the radio-equivalent substitution must be considered to be properly established.

The question being one of parculiar interest I requested one of my co-workers to make a series of determinations in the field of our inquiry with another animal, viz., the Petromyzon fluviatilis, and that for the entire heart in situ. The inflow cannule is therefore slipped into the right vena cava, the outflow cannule into the a. branchialis. The average minimum dose per litre of perfusion fluid (which contains 240 mgm. $CaCl_2$ and of a pH 7.6) was 15 mgm. KCl or 5 mgm. uranyl nitrate or 10 mgm. thorium nitrate. The maximum dose which arrested the heart beat, was 1 gram KCl or ± 100 mgm. thorium nitrate. An average amount of, say, 100 mgm. KCl, 100 mgm. of uranyl nitrate, may be considered as the optimal dose. With this amount the heart beats usually continue for a hour or more, without any notable deviation from the normal pulsation. Also the electrocardiogram is unchanged at the beginning. Many details, which presented themselves will be published in the theses of Mr. Slooff and Mr. Zwaardemaker Jr. In the same way the heart of the eel, frog, turtle, etc., can be brought to a state in which when it is perfused in situ, it gives perfectly normal, complete pulsations for many hours. For that only the conditions and the optimal dose need to be found.

Clark draws the conclusion that the pulsation during the replacement of potassium by uranium or thorium is, properly speaking, not a normal automatic one but a pulsation brought about by the stimulating action of uranium. [1]) In point of fact there are two kinds of automaticity:

1. The natural automaticity in the presence of potassium, which may be imitated by rubidium.

2. An artificial automaticity revealing itself when potassium is replaced by radio-active elements with alpha-radiation.

Broadly speaking the natural and the artificial automaticity run

[1]) Only one should not be led to suppose that every systole is produced by such a stumulus. It is the automaticity as a whole, the spontaneous rythmic succession of alternate katabolism and anabolism in a metastable system, which is kept up by the occassional shocks of corpuscular radiation.

parallel as they resemble each other in many respects: in frequency, in conductivity, in mechanical excitability, in emission of energy, in electric phenomena.

Wem we perfuse alternaten with 250 mgm. of potassium chloride per litre, and with 25 mgm. of uranyl nitrate per litre, in the morning the interchange took place without any disturbance; in the afternoon a transient standstill occurred at the moment of interchange. The two automaticities differ only in details. We have been trying to trace these differences. Fundamental differences are, e.g., varying behavior towards the electric current, diathermy etc. Whereas the normal automaticity with the same frequency in its optimum point by application of electric stimulation, only shows a slightly increased frequency, the alpha-automaticity will be reduced to a standstill by precisely the same intensities. An additional striking difference was constituted by the simultaneous tonus of the heart muscle. In other respects however there are only quantitative, negligibly small differences.

It is no wonder, in fact, that the alpha-rays and the beta-automaticities are not completely alike. The radiation of potassium or rubidium continually inparts negative charges to the system, the charges transmitted by the radiation of uranium, thorium, radium, ionium, emanation are always positive. Moreover the rate at which the charged ions fly through the excitable systems, is different. How could the result be reasonably expected to be the same?

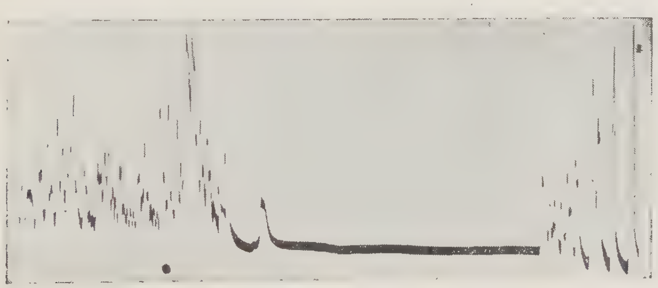
Clark gives in his article a series of determinations of the considerable loss of potassium by the depot in the heart-cells during the substitution experiments. Jannink had already demonstrated in my laboratory a deprival of potassium from the frog's heart which had been perfused with potassium-free Ringer's solution to a quantity of 1 mgm. KCl per litre of circulating fluid, but such a great liberation of potassium as Clark found, could not be suspected. Neither could it be surmised from Mitchell and Wilson's tests on potassium.

One-third of the potassium present in the cells is cleared away in two hours and half of it in six hours. Clark's finding is of paramount importance for radio-physiology, since it makes superfluous our hypotheses tending to explain the inactivity of the permanent potassium-depot. Evidently it now comes to this: When feeding a frog's heart for half an hour with Ringer's solution without potassium, the potassium in the cells will dwindle down to five sixths of the normal amount. With this the threshold is reached

of the potassium-activity required to keep the automaticity going, and the function of the heart is arrested. The heart will recover its beats only when a more intense beta-radiation than is procured by the depot residue, is acquired through a fresh supply of potassium from the outside. When replacing potassium from the radio-active element with alpha-radiation a small amount should be applied at first to destroy the depot-radiation that has been left, and then an excess of it to restore the pulsation, now under the influence of positively charged rays, which are emitted with much lower velocity, but are, on the whole, much larger. This helps to explain our experience of 1918, when we found doses that were somewhat larger than those found through calculation.

It seems to me that the most important result of Clark's inquiry is to have rendered this view possible. A number of phenomena have been clarified by it, e.g., the influence which radio-active radiations appear to exercise on the vagus-effect.

Clark himself thinks differently of his finding. He remarks that



Contractions of the Uterus of a White Mouse.

During half an hour the organ makes spontaneous pulsations with perfect regularity in a Ringer fluid, which is deprived of potassium and contains 0.03 gram thorium nitrate pro liter. The black spot signals the moment at which the thorium fluid is replaced by a normal Ringer fluid. My paradoxon is the consequence. Immediately the tonicity of a thorium-state disappears. When the pulsations begin again, the relaxations are more complete, announcing the potassium-state of the organ. The frequency of the thorium pulsations was permanently greater than the frequency of the potassium-pulsations.

Time—intervals in minutes.

the radiation of potassium has a high penetrating power, and he asserts that it reaches its half-value at the distance of 2 mm. This is in reality only 1 mm.; according to the measurements made by

W. E. Ringer and myself with the filtering aluminium film (half-value with 0.4 mm. thickness). However leaving this aside the question remains where the threshold of automaticity is still latent. When the perfusion is continued for longer than an hour, this latent automaticity will also have ceased. Probably we have then come entirely beneath the threshold of the potassium-rays. This way of looking upon the question is as justifiable as Clark's view. Why assume,

1. A specific stimulating chemical action of potassium
2. A corresponding chemical action of rubidium
3. A weaker chemical action of caesium
4. A specific stimulating chemical action of uranium
5. A specific stimulating chemical action of thorium
6. A specific stimulating chemical action of the constant current

all of which are conducive to the same effect; automaticity, and at the same time ignore the common possible cause?

Potassium and its substitutes have also proved to be of importance for some other functions. I will only refer to one of them, viz., the uterus-automaticity, because Clark also alludes to it.

Simple substitution-experiments with the uterus are difficult. The regular automatic contractions of the organ may, indeed, be arrested after perfusion, with a potassium-free Ringer's solution, but this is a tedious process. The fittest object for this experiment is the uterus-cornu of white mice, some weeks after parturition. In view of the feebleness of the organn the registration has to take place photographically, to avoid the friction of the point of the lever. The perfusion must also be very profuse and permanent. By simply refreshing the perfusing fluid a positive result cannot be obtained at al.

When there is sent through for four or five hours consecutively a potassium-free Ringer's solution at 38°C. containing a profuse amount of oxygen, the small organ has lost potasssium enough to attain a condition of quiescence. Substitution of the removed potassium by uranium or thorium causes a recurrence of the weak regular contractions. An easier experiment is the following. The cornu of the uterus of a mouse is first brought into a Ringer's solution with 100 mgm. of KCl. After regular contractions have been going on for half an hour a Ringer's solution deprived of potassium but containing 30 mgm. thorium nitrate is admitted without interruption of the perfusion. Generally a change in the rhythm of the contractions soon reveals itself. Their frequency is slightly increased. Also

a slight tonus is developed in the organ. After this process has continued for half an hour the Th-solution is again replaced in the same way by the K-solution. Then my paradoxon manifests itself, a momentary standstill opening with a gradual lowering of the contractions and afterwards terminating in a similar gradual increase. The potassium-contractions having again proceeded for half an hour, the experiment may be repeated. Again the slight increase of frequency and the development of tonus can be observed on perfusion with the alpha-substances. Then the thorium-perfusion may be continued for an indefinite time and the automaticity by alpha-radiation may still be witnessed for an hour or longer. Owing to the tonus the excursion of the contractions of an alpha-automaticity are never as high as those of the natural automaticity. In most cases the experiment has to rest satisfied with somewhat smaller, but quite normal, uniform contractions, succeeding each other in a tenaciously preserved tempo.

REFERENCES.

(1) Zwaardemaker, H.: Erg. d. Physiol. Bd. 19, p. 326. Where the publications 1916—1921 are resumed.
(2) Zwaardemaker, H.: Arch. int. de Physiol. (Frédéricq volume), xviii, 282.
(3) Clark, A. J.: Jour. Pharmacol. and Exp. Therap. xviii, 425.
(4) Lazarus: Radiumbiologie, 1913, p. 224.
(5) Geiger and Rutherford: Phil. Mag., 1910, xx, 691.
(6) Rutherford: Hdb. d. Radiol., 1913, ii, 96.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE AKTIONSSTRÖME DER QUERGESTREIFTEN MUSKULATUR BEI DER ENTHIRNUNGSSTARRE DER KATZE UND DER WILLKÜRKONTRAKTION DES MENSCHEN [1].

VON

J. G. DUSSER DE BARENNE

In dieser Mitteilung möchte ich kurz über elektrophysiologische Untersuchungen berichten, die ich in den letzten Jahren (die ersten Versuche wurden schon Ende 1919 angestellt) unternommen habe zur Beantwortung der Frage, wie die hohe Aktionsstromfrequenz, die die Muskeln bei der Enthirnungsstarre, wie DUSSER DE BARENNE [1]) zuerst nachgewiesen hat und bei der Willkürkontraktion des menschlichen Muskels, wie schon lange bekannt, aufweisen, zu erklären sei.

Allerdings steht PIPER bekanntlich auf dem Standpunkt, dass die Aktionsströme bei der Willkürinnervation einen ziemlich regelmässigen „50er Rhythmus" darbieten; es ist diese Angabe PIPERS aber nicht unangefochten geblieben und besonders GARTEN ist für eine viel höhere Aktionsfrequenz, von im Mittel etwa 150 Stromstössen pro Sekunde, bei der willkürlichen Kontraktion des quergestreiften Muskels beim Menschen eingetreten. Ich will hier diese Frage nicht weiter aufrollen und nur aussagen, dasz ich mich auf Grund meiner diesbezüglichen experimentellen Erfahrungen ganz an die Seite GARTENS stellen muss.

Die Enthirnungsstarre der Streckmuskeln beim Versuchstier und die Willkürkontraktion beim Menschen gehen also mit Aktionsströmen einher, die eine überraschende hohe Frequenz, von im Mittel 100 bis 150 Schwankungen pro Sekunde, darbieten. Die Zahl ist von Tier zu Tier wechselnd und scheint auch bei den einzelnen menschlichen Individuen Schwankungen zu unterliegen. Auf Grund mehrerer schon vorliegender Ergebnisse, z. B. der Untersuchungen DITTLERS am Zwerchfell und N. phrenicus bei der Atmung, ist es als höchstwahrscheinlich zu betrachten, dass die vom Muskel bei zentraler Innerva-

---

[1]) Verkürzt aus dem Skand Arch. f. Physiol Bd. 43, p. 107 1923 wiedergegeben.

[2]) J. G. Dusser de Barenne, Die elektromotorischen Erscheinungen im Muskel usw. Zentralblatt f. Physiol. 1911. Bd. XXV. S. 334.

tion abzuleitenden Aktionsströme die Wiedergabe der vom zentralen Nervensystem zu den Muskeln den motorischen Neuronen entlang abfliessenden Erregungen sind, d. h. dass man aus der am Muskel nachgewiesenen Aktionsstromzahl auf eine gleiche Erregungsfrequenz in den motorischen Neuronen, den letzten gemeinsamen Strecken (SHERRINGTON) des betreffenden abgeleiteten Muskels schliessen darf.

Es ist nun eine merkwürdige Sache, dass der quergestreifte Muskel des Warmblüters bei seiner reflektorischen und willkürlichen Kontraktion eine so hohe Erregungsfrequenz vom Z.-N.-S. erhält,[1]) während er durch indirekte Reizung, also vom Nerven aus, schon bei viel niedrigerer Reizfrequenz in vollkommenen Tetanus gerät. Auf Grund dieser Ueberlegung erschien es mir nicht uninteressant, die Frage einer experimentellen Untersuchung zu unterziehen, ob diese hohe Aktionsstromfrequenz den Ausdruck einer den motorischen Neuronen anhaftenden „autochthonen" Erregungsfrequenz ist oder ob hier vielleicht peripherische, zentripetalwärts verlaufende Impulse durch Interferenz mit der eventuellen autochtonen Erregungsfrequenz eine Rolle spielen.

Erwähnen möchte ich hier noch, dass kürzlich von VON WEIZSÄCKER[2]) eine klinische Beobachtung mitgeteilt ist, die als in dieser Richtung deutend angemerkt werden könnte. v. WEIZSÄCKER macht nämlich die Angabe, dass bei einzelnen Patienten mit schweren Degenerationen der Hinterwurzeln und Hinterstränge des Rückenmarks er eine auffallende Armut an Aktionsstromzacken in den elektrophysiologischen Kurven angetroffen hat und wirft auch die Frage auf, ob dafür der Fortfall der zentripetalen Impulse nicht verantwortlich zu stellen wäre.

Die Einrichtung der diesbezüglichen Tierversuche (an der Katze) war nun folgende:

Die Versuchstiere wurden in der üblichen Weise enthirnt, nachdem zuvor auf e i n e r Seite die Hinterwurzeln des Trizeps, also des Streckmuskels des Ellbogengelenkes, durchschnitten worden waren. Es entwickelt sich dann schon bald eine gute Enthirnungsstarre der 3 anderen Pfoten, nicht aber im desensibilisierten, seiner Propriozeptoren beraubten Trizeps. Lässt man aber das Tier ruhig liegen (bei

[1]) Es sei hier allerlings die zuerst von Wertheim Salomonson gemachte Angabe hervorgehoben, nach der die Sehnenreflexe (Knie- und Achillessehnenreflex z. B.) nur von einfachen diphasischen Aktionsströmen begleitet sind.

[2]) V. v. Weizsäcker, Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1921. Bd. LXX. S. 115.

künstlicher Atmung auf arwärmtem Operationstiseh), dann kann man meistens, nicht in allen Fällen also, beobachten, dass auch im desensibilisierten Trizeps sich allmählich eine gewisse Starre entwickelt, so dass öfters nach einigen Stunden die anfänglich in der einen Vorderpfote nicht vorhandene Starre ein fast oder ganz gleiche ist wie in der kontralateralen Vorderpfote mit unversehrtem Trizeps. Besonders wenn man das Tier in Rückenlage bringt, tritt meistens eine deutliche Erhöhung der Starre, auch im desensibilisierten Vorderbein auf, die dann oft auch weiter fortdauert (tonischer Labyrinthreflex von MAGNUS und DE KLEIJN). Die beiden Trizepsmuskeln wurden durch gleich schwere Gewichte, von 100 bis 200 g, die die Ellbogengelenke zu beugen strebten, einer gleichen Spannung unterworfen und dann die Aktionsströme in den ersten Versuchen mit unpolarisierbaren Wollfadenelektroden von der enthaarten Hautoberfläche, in den späteren Versuchen mit in den Muskel eingestochenen Nadelelektroden (Methode der Nadelelektroden nach REHN [1]) zum Saitengalvanometer abgeleitet.

Es fand das grosse Modell aus den Werkstätten EDELMANNS Verwendung (Strom der hintereinander geschalteten Elektromagnete 3 Ampères, Goldsaite von 2μ). Die Saite wurde stark gespannt, damit sie die schnellen Stromschwankungen gut folgen kann; allerdings war dabei die Einstellung der Saite nicht absolut aperiodisch, so dass die in diesen Versuchen aufgefundenen Frequenzen der Stromschwankungen vielleicht nicht als die absolut getreue Wiedergabe der tatsächlich vorhandenen Aktionsstromzahlen, sondern vielleicht als etwas zu hoch an zu sehen sind. Das Ergebnis dieser Untersuchungen wird aber duch diese ganz minimale Periodizität (Siehe Fig. 1 der Arbeit im Skand. Archiv) nicht beeinträchtigt; dazu sind die Unterschiede der Aktionsstromfrequenzen der beiden Trizepsmuskeln in allen diesbezüglichen Versuchen zu gross. Ausserden werden wir noch Versuche über den Einfluss der doppelseitigen Labyrinthexstirpation auf die Aktionsstromfrequenz der enthirnungsstarren Muskeln mitteilen, wo sich teils wohl, teils keine Unterschiede nachweisen liessen; besonders aus diesen letzteren Versuchen geht m. E. hervor, dass die minimale Periodizität der Saite jedenfalls nur einen sehr geringen störenden Einfluss gehabt haben kann, die, wie schon gesagt, nur die genaue Angabe der Aktionsstromzahl im einzelnen Versuch erschwert, nicht im geringsten aber das Gesamtergebnis der Untersuchungen tangiert, und dies um so mehr nicht, als die Zählungen in allen Versuchen

---

[1]) Siehe z. B. E. Rehn, Klinische Wochenschrift. 1922. S. 309 und auch W. Straub, Ebenda. 1922. S. 1638.

über mindestens ½ Sekunde, meistens aber über 2 oder 3 × ½ Sekunde bei grosser Geschwindigkeit der Registrierfläche (photographischer Fallapparaat von WERTHEIM SALOMONSON) ausgedehnt wurden. Es wurden alle Zacken der betreffenden Kurvenstrecken, also über ½ bis 1½ Sekunde, soweit sie mit Sicherheit festzustellen waretn, ausgezählt. Es wurde ausserdem noch experimentell festgestellt, dass die Saite des Galvanometers bei der abgebildeten Empfindlichkeit bis zu 360—370 Schwingungen pro Sekunde getreu folgen kann.

Die Versuche bei der willkürlichen Kontraktion des menschlichen Muskels wurden an meinem Brachioradialis (M. supinator longus) angestellt. Die Versuche von LILJESTRAND und MAGNUS [1]) haben es wahrscheinlich gemacht, dass durch Einspritzen einer kleinen Menge Novokainlösung in den quergestreiften Muskel (Trizeps der Katze) seine Propriozeptoren ausgeschaltet werden, ohne dass dabei die motorische Innervation irgendwie geschädigt sich zeigte. Die Dosierung, um diesen Erfolg zu erreichen, lag in den Versuchen von LILJESTRAND und MAGNUS von ½ bis 1 ccm 1 proz. Novokainlösung pro kg Katze; erst viel grössere Dosen (4—8 ccm 1 Proz. Novokain pro kg) hoben auch die indirekte Erregbarkeit des Muskels auf.

Ich verfuhr zu meinem Zweck nun so, dasz erst mittels 2 Nadelelektroden, die ich in etwa 4 bis 5 cm Entfernung voneinander in meinem rechten (oder linken in anderen Versuchen) Brachioradialis einstach, ein Elektromyogramm des normalen Muskels bei starker willkürlicher Innervation mit dem Saitengalvanometer aufgezeichnet wurde; die kräftige Kontraktion des Muskels wurde hervorgerufen, indem bei unterstütztem Ellbogen (Unterarm in Zwischenstellung zwischen Pro- und Supination) am Pulsgelenk ein Gewicht von 10 bis 15 kg, meistens von 10 kg, gehängt wurde. Der Muskelbauch des Brachioradialis sprang dann stark hervor und fühlte sich hart an. Dann spritzte ich an mehreren, 4 bis 5 Stellen, über die ganze Länge des Muskels am Unterarm verteilt, in toto 15 bis 17 ccm 1 proz. Novokainlösung in den Brachioradialis ein, um nun nach einiger Zeit, ½ bis 1¼ Stunde, wieder ein Elektromyogramm bei derselben Belastung des Muskels durch das Gewicht am Pulsgelenk, aufzuzeichnen. Es sei nebenbei bemerkt, dass die Nadelelektroden während der ganzen Versuchsdauer unverändert an denselben Stellen im Muskel belassen wurden.

Als Beispiele dieser zwei Versuchsreihen sei zunächst je ein Beispiel als Protokoll angeführt:

---

[1]) G. Liljestrand und R. Magnus, Ueber die Wirkung des Novokains auf den normalen und den tetanusstarren Skelettmuskel usw. Pflügers Archiv. f. d. ges. Physiol. 1919. Bd. CLXXVI. S. 168.

Protokoll eines der Versuche am enthirnungsstarren Trizeps der Katze.

Katze. Aethernarkose. Trachealkanüle. Künstliche Atmung. Vagi durchschnitten. Carotiden abgebunden. Rechts Hinterwurzeln von Cervicalis VII, VIII und Thoracalis I extradural (durch Sektion verifiert) durchschnitten. Enthirnung um 11 Uhr 30 Min. a. m. Aether abgestellt. Künstliche Erwärmung des Tieres.

1 Uhr 40 Min. p. m. Tier in Bauchlage. Winkel am linken Ellbogengelenk etwa 175°, also maximale Enthirnungstarre. Winkel am

1a

1b

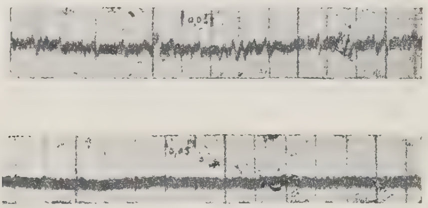


Fig. 1.

Fig. 1 a: Aktionsströme vom normalen Trizeps der enthirnten Katze. (Frequenz etwa 126 pro Sek.)

Fig. 1 b: Aktionsströme vom desensibilisierten Trizeps der anderen Vorderpfote. (Frequenz etwa 99 pro Sek.)

rechten Ellbogen etwa 160°, also fast maximale Starre. Die nach vorne ausgestreckten Vorderbeine des Präparates tragen das Gewicht des Vorderkörpers. Je 2 Nadelelektroden etwa 14 mm tief in beiden Tri-Trizepsmuskeln; Distanz der Elektroden beiderseits etwa 45 mm.

1 Uhr 45 Min. Aufnahme I (Fig. 1 a) vom linken Trizeps. An der Originalplatte lassen sich etwa 126 Aktionsströme pro Sekunde zählen. Aufnahme II (Fig. 1 b) vom rechten, desensibilisierten Trizeps. Am Original lassen sich höchtstens bis 99 Aktionsströme pro Sekunde zählen.

Protokoll eines der Versuche am menschlichen Muskel bei Willkürkontraktion.

2 Nadelelektroden in meinen rechten Brachioradialis in einer Distanz von 63 mm. Ellbogen rechtwinklig gebeugt und unterstützt, Unterarm in Mittelstellung zwischen Pro- und Supination; am Pulsgelenk 10 kg.

Fig. 2a gibt die bei dieser Willkürinnervation des Brachioradialis abzuleitenden Aktionsströme, deren Frequenz in diesem Versuch etwa 140 pro Sekunde beträgt.

3 Uhr 14 Min. werden 11 ccm. 1 prozent. Novokainlösung in den Muskel an 4 Stellen seines Verlaufs am Unterarm eingespritzt, um 3 Uhr 50 Min. noch weitere 6 ccm, so dass ich insgesant 17 ccm. 1 prozent. Novokain in den Muskel einspritzte. Während der ganzen Versuchsdauer wurden die Nadeln an denselben Stellen im Muskel belassen, so dass um 4 Uhr 20 Min. Fig. 2b gewonnen wurde unter denselben obengenannten Bedingungen von Belastung des Muskels, Stellung von Arm und Unterarm.

Es war am Ende des Versuches sehr deutlich die Abstumpfung der Muskelsensibilität bei Hin- und Herbewegen der Nadeln zu konstatieren; ich bekam den Eindruck, dass diese „tiefe" Empfindung nicht ganz aufgehoben war, obwohl ein sicheres Urteil darüber nicht leicht abzugeben ist, weil die oberflächliche Sensibilität nicht beeinträchtigt war und die leichten Zerrungen der Haut bei den Bewegungen der Nadeln das Urteil über die von den tieferen Geweben eventuell noch ausgelösten Empfindungen sehr erschwerten.

2a

2b

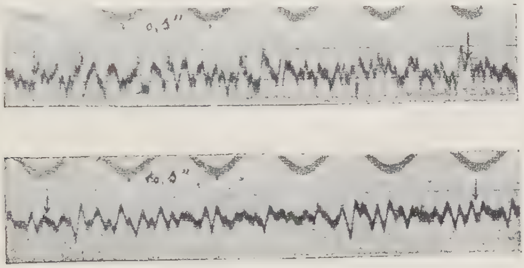


Fig. 2.
Fig. 2 a: Aktionsströme bei Willkürkontraktion meines Brachioradialis. Frequenz wenigstens 150 pro Sek.
Fig. 2 b: Aktionsströme desselben Muskels bei gleich starker Belastung nach Einspritzung von Novokain. Frequenz höchstens 120 pro Sek.

Aus diesen beiden Versuchsreihen, deren Ergebnisse alle eindeutig in derselben Richtung wiesen, geht also hervor, *dass die Frequenz der Aktionsströme, welche die quergestreiften Gliedermuskeln bei der Enthirnungsstarre der Katze und bei der Willkürkontraktion des Menschen aufweisen, nach Ausschal-*

tung ihrer Proprriozeptoren, durch Durchschneidung der Hinterwurzeln bzw. durch Einspritzung kleiner Novokainmengen, eine deutliche Abnahme erfährt.

In einer weiteren Versuchsreihe wurde nun untersucht, welchen Einfluss die beiderseitige Ausschaltung der Labyrinthe (durch Kokainisierung bzw. Totalexstirpation nach der Methode DE KLEIJNS [1]) auf die Aktionsstromfrequenz des enthirnungsstarren Muskels hat. In den meisten diesbezüglichen Versuchen fand sich auch nach diesem Eingriff eine deutliche Herabsetzung dieser Frequenz, ohne dass eine merkliche Aenderung der Enthirnungsstarre sich beobachten liess. In 2 Versuchen aber war die Aktionsstromfrequenz des betreffenden Streckmuskels, auch wieder des Trizeps der Katze, vor und nach der doppelseitigen Labyrinthexstirpation die gleiche. Es seien hier einige Beispiele angeführt.

Katze. Gewicht 2870 g. Aethernarkose. Trachealkanüle. Künstliche Atmung. Vagi durchschnitten. Carotiden abgebunden. Die beiden Bullae osseae werden geöffnet, so dass die Foramina rotunda freiliegen; diese werden aber nicht geöffnet, so dass das innere Ohr beiderseits noch ganz intakt ist. Venenkanüle in der Jugularis. Enthirnung 2 Uhr 45 Min. p. m. Aether abgestellt. Künstliche Erwärmung des Tieres. 2 Nadelelektroden im rechten Trizeps. Tier in Rückenlage. Ellbogengelenke durch ein Gewicht von 200 g am Pulsgelenk zu beugen gestrebt.

3 Uhr. Aufnahme der Fig. 4 a. Winkel des Ellbogengelenkes etwa 170°, also fast maximale Starre. Frequenz der Aktionsströme etwa $2 \times 85 = 170$ pro Sekunde.

3 Uhr 20 Min. Doppelseitige Labyrinthexstirpation.

4 Uhr 5 Min. Winkel des Ellbogengelenkes etwa 150°. Starre also etwas abgenommen, aber noch sehr stark. Aufnahme der Fig. 3b. Frequenz etwa $2 \times 42 = 84$ Stromschwankungen pro Sekunde.

4 Uhr 13 Min. 0.25 mg Sulfas strychnini intravenös eingespritzt, d. i. also 0.08 mg pro kg Tier.

4 Uhr 18 Min. Winkel des Ellbogengelenkes etwa 160°, Starre also jetzt wieder etwas zugenommen. Aufnahme der Fig. 3c. Frequenz der Aktionsströme etwa $2 \times 69 = 138$ pro Sekunde.

45 Minuten nach der doppelseitigen Labyrinthexstirpation findet man in diesem Versuche also eine sehr starke Herabsetzung der Ak-

[1]) A. de Kleijn, Zur Technik der Labyrinthexstirpation und Labyrinthausschaltung bei Katzen. Pfügers Archiv f. d. ges. Physiol. 1912. Bd. CXLV. S. 549.

tionsstromfrequenz, während die Starre nur sehr wenig abgenommen hat. Einspritzung von einer kleinen Dosis Strychnin hat eine deutliche Erhöhung der Aktionsstromfrequenz zur Folge, die aber nicht ihre ursprüngliche normale Höhe erreicht, obwohl die Starre wieder fast ihre alte Intensität zurückgewonnen hat. Ueber den Einfluss von Strychnineinspritzungen auf die Aktionsstromfrequenz komme ich auf S. 132 noch weiter zu sprechen.

3a

3b

3c

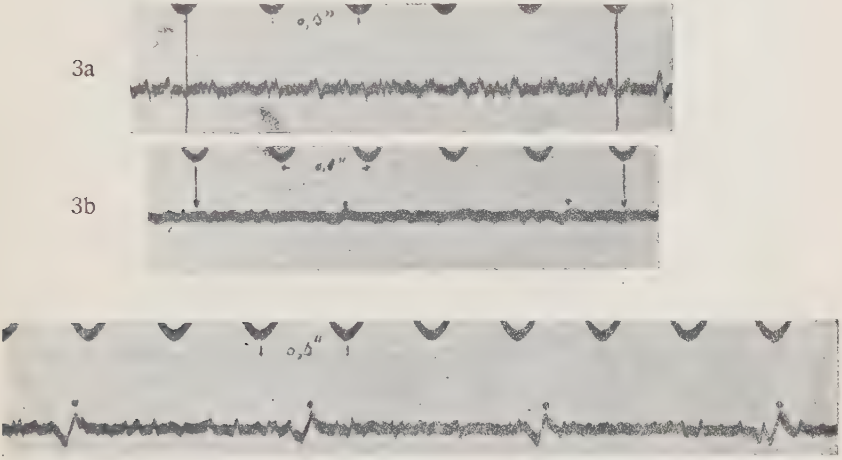


Fig. 3.

Fgi. 3 a: Aktionsströme des enthirnungsstarren Trizeps der Katze.

Fig. 3 b. id. nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation.
. . Zwei Elektrokardiogramme.

Fig. 3 c. Wie 3 b, nur nachdem Tier 0.08 mg Sulfas strychnini pro Kilogramm intravenös eingespritzt worden sind.
. . Elektrokardiogramme.

Wie empfindlich das Galvanometer war, geht daraus hervor, dass selbst bei Ableitung mit Elektroden mit so kleiner Berührungsfläche wie Nadeln, die ausserdem beide sich nur auf einer Körperseite in geringer Entfernung voneinander befinden, bei Abschwächung der Aktionsströme das Elektrokardiogramm des Tieres sich sehr deutlich dokumentiert.

Man wäre in diesem Versuchsergebnis vielleicht geneigt, die Herabsetzung der Amplitude und der Frequenz der Aktionsströme auf die geringe Abnahme der Enthirnungsstarre zurückzuführen; dass das aber doch nicht gerechtfertigt ist, geht aus folgendem Protokoll

hervor, das von einem ganz analogen Versuch stammt.

Katze. Aethernarkose. Trachealkanüle. Künstliche Atmung. Vagi durchschnitten. Carotiden abgebunden. Bullae osseae beiderseits geöffnet, übrigens noch nichts am Ohr gemacht. Enthirnung 10 Uhr 25 Min. Aether ab. Künstliche Erwärmung des Tieres. Tier in Rückenlage. Nadelelektroden im rechten Trizeps. Am Pulsgelenk ein Gewicht von 300 g(!), das das Ellbogengelenk zu beugen strebt. 11 Uhr 5 Min. Winkel dieses Gelankes etwa 175°, also maximale Enthirnungsstarre vorhanden. Aufnahme der Fig. 5 a. Frequenz etwa 2 × 95 = 190 pro Sekunde.

11 Uhr 30 Min. Doppelseitige Labyrinthexstirpation.

11 Uhr 58 Min. Winkel des Ellbogengelenkes bei Belastung mit 300 g, die während des ganzen Versuches fortdauernd eingewirkt hat, etwa 170°; Starre also noch fast ganz maximal. Aktionsströme die der Fig. 4b. Frequenz etwa 2 × 70 = 140 pro Sekunde.

4a

4b

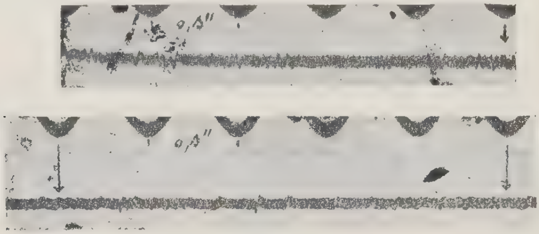


Fig. 4.

Fig. 4 a: Aktionsströme des normalen Trizeps der enthirnten Katze, Ellbogengelenk zu beugen gestrebt durch Gewicht von 300 g am Pulsgelenk. Winkel des Ellbogengelenkes ca. 175°.

Fig. 4 b: id. nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation; auch 300 g am Pulsgelenk. Winkel des Ellbogens ca. 170°. Zählungen von ↓ bis ↓.

Also ist auch hier wieder nach der doppelseitigen Labyrinthexstirpation eine sehr deutliche Abnahme der Aktionsstromfrequenz zu beobachten, ohne dass von einer Abnahme der Enthirnungsstarre nach diesem Eingriff kaum etwas zu konstatieren war. Jedenfalls ist diese Differenz in der Enthirnungsstarre vor und nach der Labyrinthexstirpation eine so geringe, dass darauf m. E. der sehr deutliche Frequenzunterschied nicht zurückzuführen ist. Ob diese wohl für die Abnahme der Amplitude der Stromschwankungen verantwortlich zu stellen ist, wie nach den Angaben BUYTENDIJKS [1]) vielleicht zu erwarten wäre,

[1]) F. J. J. Buytendijk, Zeitschrift f. Biol. 1912. S. 36.

will ich hier noch unentschieden lassen.

In den meisten diesbezüglichen Versuchen mit Labyrinthexstirpation fand sich eine deutliche, von Versuch zu Versuch wechselnde Herabsetzung der Aktionsstromfrequenz nach dem genannten Eingriff. In 2 Versuchen aber liess sich, wie schon erwähnt, eine solche Abnahme nicht feststellen. Es sind die beiden Versuche im Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 43, S. 115—117 ausführlich und mit Abbildungen belegt, angeführt worden.

Aus diesen 2 Versuchen geht hervor, dass die doppelseitige Labyrinthexstirpation nicht unbedingt von einer Herabsetzung der Aktionsstromzahl des enthirnungsstarren Muskels befolgt zu sein braucht; meistens lässt sich aber eine solche Herabsetzung wohl nachweisen.

Es ist aus den Untersuchungen von MAGNUS und DE KLEIJN bekannt, dass die tonischen Labyrinthreflexe bei den einzelnen Versuchstieren, auch derselben Art, in ihrer Intensität öfters ziemlich erhebliche Schwankungen darbieten, so dass sie bei einem Tier sehr deutlich sind und z. B. über die tonischen Halsreflexe dominieren, beim anderen Tier viel undeutlicher sind und fast ganz von den Halsreflexen maskiert werden. Es wäre nun sehr gut möglich, dass die 2 zuletzt erwähnten Versuchstiere solche mit wenig deutlich ausgesprochenen Labyrintreflexen waren; eine spezielle Untersuchung darauf habe ich allerdings nicht ausgeführt. Jetzt, wo das verschiedene Verhalten von den einzelnen Versuchstieren in bezug auf den Einfluss der Labyrinthexstirpation auf die Aktionsstromfrequenz nachgewiesen ist, wäre es natürlich angebracht, bei einer Weiterführung dieser Versuche die Tiere erst auf das Verhalten ihrer Labyrinthreflexe zu untersuchen, um daran erst die Registrierung ihrer Enthirnungsaktionsströme vor und nach der Labyrinthexstirpation anzuschliessen.

In allerletzter Zeit, als die Untersuchungen, sowie sie hier vorliegen, schon abgeschlossen waren, erschien eine Mitteilung van KÖLLNER und HOFFMANN, [1]) worin diese Forscher u. a. auch den Einfluss der doppelseitigen Labyrinthexstirpation auf die Aktionsströme der Augenmuskeln beim Kaninchem in 3 Versuchen prüften. Sie geben an, [2]) dass „eine Ausschaltung der Labyrinthe die Frequenz des Ruhetetanus überhaupt nicht ändert und die Stärke der Stormschwankungen nicht nennenswert vermindert ja wenigstens beim Rectus medialis wahrscheinlich überhaupt nicht beeinflusst". Soweit die bezügliche Fragestellung der genannten Autoren mit dem Problem meiner letzten Ver-

[1]) H. Köllner und P. Hoffmann. Der Einfluss des Vestibularapparates auf die Innervation der Augenmuskeln. Archiv. f. Augenheilkunde. 1922. Bd. XC. S. 170.

[2]) Dieselben, Ebenda. S. 189.

suchsreihe in einer gewissen Analogie steht, scheint das Ergebnis der 2 zuletzt von mir angeführten Versuche in derselben Richtung zu deuten; die anderen Versuche dieser Reihe der doppelseitigen Labyrinthexstirpation zeigen aber, dass die Analogie nicht sehr weit geht und offenbar die Verhältnisse bei dem „Ruhetetanus" der Augenmuskeln und bei der Enthirnungsstarre der Gliedermuskeln doch andere sind. Mit Hinsicht auf diesem Punkt wäre in erster Linie eine Erweiterung des diesbezüglichen Versuchsmateriales der genannten Forscher sehr erwünscht.

Zum Schluss möchte ich noch erwähnen, dass ich auch noch 2 Versuche angestellt habe zur Beantwortung der Frage, ob die Aktionsstromfrequenz bei der Enthirnungsstarre die maximale Erregungsfrequenz ist, zu dem die peripherischen motorischen Neuronen des Rückenmarks befähigt sind. Zu den Zwecke wurde die Zahl der Aktionsströme eines enthirnungsstarren Muskels (wieder Trizeps der Katze) vor und nach der intravenösen Einspritzung von kleinen Dosen Strychnin bestimmt. Die Dosierung wurde in Anlehnung an die Angaben von MAGNUS und WOLF so genommen, dass das Gift eine deutliche Erhöhung der Reflexerregbarkeit, nicht aber Strychnintetani herbeiführte; MAGNUS und WOLF haben dafür eine Dosis von etwa 0.1 mg pro kg Katze angegeben.

In den 2 diesbezüglichen Versuchen zeigte sich, dass die Aktionsströme vor und nach der Strychnineinverleibung dieselbe Frequenz darboten, woraus, soweit das vorliegende Versuchsmaterial einen Schluss gestattet, hervorgehen würde, dass bei der Enthirnungsstarre die peripherischen motorischen Neuronen mit maximaler Erregungsfrequenz in Anspruch genommen werden.

In dem Versuche auf S. 128 ist auch mitgeteilt worden, dass bei dem betreffenden Tiere nach der Enthirnung und der doppelseitigen Labyrinthexstirpation am Ende des Versuches Strychnin eingespritzt wurde, wodurch, wie aus Fig. 3b und 3c hervorgegangen ist, zwar eine deutliche Zunahme der Aktionsstromfrequenz von 84 auf 138 pro Sekunde auftritt, ohne dass aber die ursprüngliche Frequenzhöhe erreicht wurde. In einigen anderen Versuchen, wo auch mit Rücksicht auf diesen Punkt am Ende des Versuches eine Strychnininjektion vorgenommen wurde, fand sich, dass infolge der Strychnineinwirkung fast die ursprüngliche Höhe der Aktionsstromfrequenz erreicht wurde, so dass in den meisten Fällen das Strychnin doch imstande ist, wohl durch maximale Interferenz mit nach dem deprimierenden Einfluss

---

[1]) R. Magnus und C. G. L. Wolf, Weitere Mitteilungen über den Einfluss der Kopfstellung auf den Gliedertonus. Pflügers Archiv. f. d. ges. Physiol. 1913. Bd. CXLIV. S. 447. (Siehe sub II, S. 453.)

der doppelseitigen Labyrinthexstirpation nicht wirksamen zentripetalen Impulsen, die motorischen Neuronen zu ihrer maximalen Erregungsfrequenz aufzupeitschen. Bei der normalen Enthirnungsstarre aber arbeiten diese Neuronen offenbar schon, jedenfalls was die Zahl ihrer Erregungen betrifft, mit maximaler Intensität.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1. Nach Ausschaltung der Propriozeptoren eines Streckmuskels (Trizeps des Vorderbeins der Katze) ist die Aktionsstromfrequenz dieses sich in Enthirnungsstarre befindenden Muskels eine deutlich niedrigere als die Frequenz der Aktionsströme des normalen, enthirnungsstarren kontralateralen Trizeps, auch wenn die Enthirnungsstarre in beiden Muskeln gleich stark vorhanden ist und beide Muskeln einer gleichen Spannung unterworfen sind.
2. Die Aktionsstromfrequenz bei Willkürkontraktion des menschlichen Muskels ist nach Einspritzung von solchen Mengen Novokain in den Muskeln, dass die motorische Innervation als solche nicht merkbar beeinflusst ist (Ausschaltung der Propriozeptoren durch Novokain nach LILJESTRAND und MAGNUS), deutlich herabgesetzt.
3. In der Mehrzahl der Fälle ist die Aktionsstromfrequenz des enthirnungsstarren Trizeps der Katze nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation eine niederigere als vor diesem Eingriff, auch wenn die Enthirnungsstarre nicht wesentlich beeinflusst ist. In 2 Fällen wurde festgestellt, dass die Aktionsstromfrequenz nach doppelseitiger Labyrinthexstirpation unverändert bleiben kann.
4. Die Aktionsstromfrequenz des enthirnungsstarren Trizeps der Katze wurde in 2 Versuchen durch intravenöse Strychnineinspritzung nicht verändert.

Aus diesen Versuchsergebnissen möchte ich schliessen, dass die relativ hohe Frequenz der Aktionsströme der Muskeln bei der Enthirnungsstarre der Katze und bei der Willkürkontraktion des menschlichen Muskels nicht die Wiedergabe einer den peripherischen motorischen Neuronen anhaftenden „autochtonen" Erregungsfrequenz ist, sondern dass die Aktionsstromfrequenz bei diesen zentralen Innervationen eine so hohe Zahl erreicht durch Interferenz von zentripetalen, propriozeptiven Impulsen mit der eigenen Erregungsfrequenz der motorischen Rückenmarksapparate. Ausserden spielen in den meisten Fällen dabei auch noch Impulse aus den Vestibularapparaten durch eine analoge Interferenz ihrer Impulse auf die motorischen Apparate eine Rolle.

„ON THE INFLUENCE OF THE VAGI ON THE FREQUENCY OF THE ACTION CURRENTS OF THE DIAPHRAGM DURING ITS RESPIRATORY MOUVEMENTS [1]).

BY

J. G. DUSSER DE BARENNE AND J. B. ZWAARDEMAKER.
(Communicated by Prof. H. ZWAARDEMAKER.)

(Communicated at the meeting of September 29, 1923).

In a previous paper one of us [2]) was able to show that the frequency of the action currents of the striped muscles, as they occur in decerebrate rigidity of the cat and in the voluntary contraction in man, undergoes a distinct diminution after elimination of the proprioceptive impulses, originating in the musclos during their contraction. The elimination of these proprioceptive impulses was produced by section of the posterior roots in the animal and by local intramuscular injection of novocain in the human individual.

We then investigated if this experimental fact could also be established in other innervations and first of all in the diaphragm. We will not dwell here on this investigation which gave us similar results for this muscle as in the researches mentioned above. But in the course of these investigations on the frequency of the action currents of the diaphragm, we got results which gave rise to the supposition that perhaps the vagi might have an influency on the action currents of this muscle during its respiratory contractions.

We, therefore, had to investigate this problem separately and propose to deal in this paper with the obtained results. The question to be answered, therefore, was the following: Which is the frequency of the action currents of the diaphragm during its respiratory contractions *before* and *after* elimination of both vagi.

---

[1]) A preliminary communication of this paper was made at the XIth International Physiological-Congress at Edinburgh, 25th July 1923.

[2]) J. G. Dusser de Barenne, Untersuchungen über die Aktionsströme der quergestreiften Muskulatur bei der Enthirnungsstarre der Katze und de Willkürinnervation des Menschen. Skandin. Arch. f. Physiol., 1923, Vol. XLIII, (Festschrift für R. Tigerstedt), S. 107.

At first we made use of the cat; later on, when we had already obtained a definite answer to our question, we did another set of experiments on the rabbit and could show that also in this animal the vagi have the same influence on the action currents of the diaphragm, as found in the cat, this influence in the rabbit being even more distinct than in the cat.

Anaesthesia of the animal by subcutaneous injection of urethane (ca. 1 gr. pro KG. of body-weight). By means of artificial heating we tried to keep the body temperature of the animal as constant as possible. Incision of the abdominal wall in the linea alba, of about 3 cm., beginning directly caudally of the ensiform cartilage. This processus was kept in upright position by fixing it with a forceps to a support, which was isolated electrically from the table on which the animal was lying. Then we isolated as carefully as possible one of the anterior slips of the diaphragm and put a small piece of celluloid under it, so as to insulate this part of the muscle as well as we could from the other parts of the diaphragm and its surroundings. In this slip were hooked two very small hooks at a distance from each other of about 1—1,5 cm., which served as electrodes, through which the action currents of the muscle were lead off to the string galvanometer (large pattern of EDELMANN). In our earlier experiments these hooks were of copper and therefore polarisable electrodes, in our later experiments we made use of similar shaped silver hooks, galvanoplastically coated with a layer of silver chloride; these electrodes were non-polarisable. As was to be expected we could not find that the use of these different electrodes gave rise to any appreciable difference in our curves, because it cannot be expected that the polarization of the copper hooks has a distinct influence on the weak, frequent and alternating action currents of the muscle. The hooks were connected with very thin copper wires to the thicker wires leading to the galvanometer, so that the movements of the muscle could be followed quite freely by the electrodes and connecting wires. By closing the opening in the abdominal wall with a pad of dry cottonwool loss of heat of the muscle and other disturbing influences were prevented.

The respiratory movements of the diaphragm were reproduced on a kymograph with blackened paper and underneath these facings we marked electromagnetically during which part of the pneumogram the action currents were registered. The table with the animal was carefully insulated by putting it on large blocks of paraffine.

After these preliminaries we first took the action currents of the diaphragm during normal inspiration, i.e. before the elimination of the vagi. Then both these nerves were carefully prepared at the neck and eliminated without excitation, either through local anaesthesia with ether vapour or through local application on the nerves of a 1% solution of novocain. When the elimination of the vagi established itself by a change of the respiratory movements of the animal, we again registered the action currents of the insulated anterior slip of the diaphragm. We might draw attention to the fact that by a special devise it was possible to take our electrophysiological records in every desired phase of the respiratory contraction of the muscle.

In all our experiments in which the elimination of both vagi is followed by a distinct change of the mechanical type of respiration, we could establish the fact that the elimination of the nervous impulses *gives rise to a distinct augmentation of the frequency of the action currents of the diaphragm during its inspiratory contractions.* Only in those few cases, already known to ROSENTHAL, in which the respiratory movements remain nearly unaltered, could we find but a small augmentation. But even in these experiments an

fig. 1a

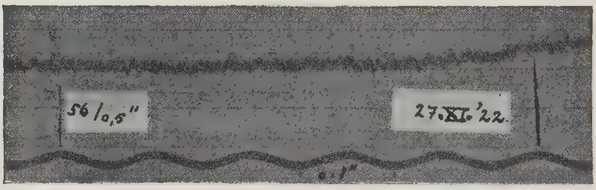
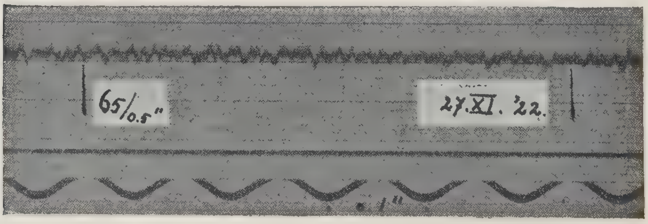


fig. 1b



Cat. Experiment of the 27th Febr. 1923. Fig. 1*a* action currents of the diaphragm *before*, fig. 1*b* *after* elimination of the vagi. Time 0.1 sec. On the original photographs in 1*a* 56, in 1*b* 65 action currents could be counted during the marked 0.5". So the frequency was **112** before, and **130** per sec. after the elimination of the vagi. (The date in these figures is wrong.)

augmentation of the frequency was to be seen, though slight. Until now we have not yet met with an experimental result, pointing in an opposite direction, i.e. a diminution of the frequency of the action currents of the diaphragm after elimination of the vagi.

First of all we will give some curves as evidence of our statement.

fig. 2a

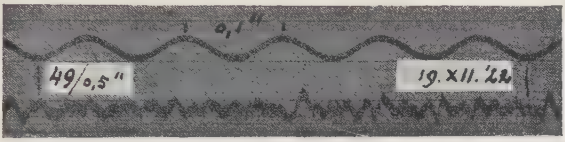
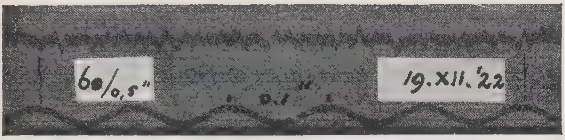


fig. 2b



Cat. Experiment of the 19th Dec. 1922. As foregoing figure. Frequency in 2*a* 98 per sec., in 2*b* 120 per sec.

Figures 1*a* and 1*b* show, although unfortunately not quite so distinct as the original photographs, that the frequency of the action currents before and after elimination of the vagi is 112 resp. 130 per second. In fig. 2*a* and 2*b* these numbers are 98 and 120 respective.

The results of our 8 experiments on the cat in the order in which

TABLE
of the frequency of the action currents of the diaphragm in the cat.

Number of experiment	Before	After	% augmentation.
	the elimination of the nervi vagi.		
I.	98	120	22.45
II.	118	130	10.17
III.	102	117	14.7
IV.	95	101	no distinct change in the pneumogram of the diaphragm
V.	118	130	10.17
VI.	112	130	16.07
VII.	113	132	16.81
VIII.	119	133	11.76

they were performed, are given below in the table. In experiment IV only a slight augmentation of the frequency was found; in this animal the change of the pneumogram of the diaphragm after the anaesthesia of the vagi was not very distinct.

On the rabbit 6 experiments were made: in all of which an augmentation of the frequency of the action currents after elimination of the vagi was also found, for the most part still more evident than in the cat. In one of the rabbits this augmentation was even 40%.

We will now try to answer the question, how one has to look at this experimental fact.

As is already long known the effect of double vagotomia, either by cutting or by local anaesthesia of the nerves, is that the respiratory movements become less frequent and are increased in amplitude. We will for the present confine ourselves to this last point. The muscles which perform inspiration and in the first place the most important, the diaphragm, contract more vigorously, after the elimination of the vagi. One might consider the most plausible explanation of our experimental fact to be the following, viz.: that this stronger contraction of the muscle might show itself in an augmentation of the frequency of its action currents. This explanation however is not consistent. First of all we know the fact already ascertained by PIPER, that the frequency of the action currents in voluntary contraction of human muscles remains unaltered under various strengths of contraction, a fact which one of us (D. DE B.) lately confirmed. But it might be argued, that this fact, though it may be true with regard to voluntary contraction of the human muscle, might not apply to the diaphragm of the rabbit. We, therefore, tried to get direct experimental evidence on this point by inducing a deepening of the inspiratory movements with other methods, f.i. by letting the animal breath an atmosphere rich in CO_2 or by closing the trachea during a few seconds. It was found that the deepening of the inspiration which follows these procedures is *not* accompanied by an augmentation of the frequency of the frequency of the action currents of the diaphragm. We could establish this in many experiments; only in one of them we found that after breathing a CO_2 atmosphere there was also an augmentation of the frequency of the action currents. In this experiment we had already performed a local ether anaesthesia of both vagi; it might be possible that the nerves were still functionally slightly damaged; anyhow in all our other experiments, in which the increase of inspiration through CO_2 breathing preceded the vagotomia, we never found an augmentation by CO_2.

Only one objection must still be taken into account.

One of the other results of the elimination of the vagi is an acceleration of the heart. In our experiments, in which the anterior slip of the diaphragm was not detached from the ensiform cartilage for the sake of leaving the muscle in as normal a condition as possible, we generally also found in our curves of the action currents traces of the electrocardiograms of the animal, especially in the cat, where the insulation of the anterior slip of the diaphragm is much more difficult than in the rabbit. These electrocardiograms present themselves under these circumstances as simple, diphasic action currents, which look very much like the action cnrrents of the diaphragm itself and often cannot be distinguished from them. So, when one counts all the peaks during 0.5 a second, as we always did, a few of these electrocardiograms are always included. The objection might now be made that after the vagotomia through the acceleration of the heart, the number of electrocardiograms is augmented, and that this increase in the number of the electrocardiograms might be responsible for the augmentation of the action currents of the diaphragm.

A simple calculation however overthrows this objection. Let us assume that the frequency of the heart in the cat (the some reasoning with somewhat other numbers holds true also for the rabbit) is about 180 per minute[1]), then there will be present in the curve over a length of 0.5 a second, mostly $0.5 \times \frac{180}{60} = 1.5$ and at most 2 electrocardiograms. Supposing that after the elimination of the vagi the heart accelerates from 180 to f.i. 240 or even 360 beats per minute, an acceleration of 100 %, which will only be seldom, if ever, present, then we can expect to find in our curves over 0.5 a second $0.5 \times \frac{360}{60} = 3$ electrocardiograms, i.e. an apparent augmentation of mostly 1 or at utmost 1.5 per 0.5 second. So this would give an apparent augmentation of the frequency of the action currents of the diephragm of 2 or 3 per second. From this reasoning it is clear that even with these numbers, which we took as unfavourably as possible, this factor, which undoubtedly exists, cannot explain the augmentation present in our experiments.

We think it therefore permissible to conclude that for the greatest part, the augmentation of the frequency of the action currents of

1) This assumed number is on the high side; for a smaller number our reasoning becomes yet more conclusive.

the diaphragm after elimination of both vagi is *due to the elimination of the centripetal impulses, which normally travel along the vagi to the central nervous system and obviously exert an inhibitory influence on the respiratory movements, àt least in the cat and the rabbit.*

Since the researches of HERING and BREUER it is wellknown that centripetal vagal impulses have an important influence on the respiratory movements, especially on the inspiration. The fact shown by our experiments gives clear and, as far as we know, until now unknown evidence of this influence.

September 1923.

Physiological Laboratory of the University of Utrecht.

A METHOD FOR THE GRAPHIC REGISTRATION OF OXYGEN-CONSUMPTION AND CARBON DIOXIDE OUTPUT; THE RESPIRATORY EXCHANGE IN DECEREBRATE RIGIDITY[1]).

BY

J. G. DUSSER DE BARENNE AND G. C. E. BURGER[2]).

DECEREBRATE rigidity discovered by Sherrington, as far back as 1896, is in many respects an interesting phenomenon. One of us (1) has shown that the contraction of the extensor muscles in this form of „continuous" hyperinnervation (2) is accompanied by very distinct action currents which resemble in many respects the action currents of striped muscle in voluntary contraction in man. From this fact the contraction of the muscles in decerebrate rigidity might be looked upon as a tetanus. But in contradiction with this view is the statement by Roaf (3) that in decerebrate rigidity there is no increase in the respiratory exchange. On the other hand, Lovatt Evans, according to a private communication to one of us (D. de B.), carrying out experiments in 1911 to ascertain the effect of removing decerebrate rigidity by curari, noticed „at constant temperatures, a fall in the carbon dioxide, but as he was not quite satisfied with the method employed to determine the gaseous metabolism, and as, in the meantime, Roaf's experiments on the subject appeared, he discontinued the experiments."

Bayliss has given some information on the heat production in muscles in decerebrate rigidity. He (4) refers to these experiments as follows: „Although the work is not yet complete, I found that there is a certain amount of heat produced, in magnitude varying with the degree of tonic contraction, although it is undoubtedly very much less than that produced in an artificial tetanus of a similar height."

Since the experimental evidence did not seem to be conclusive, we thought it desirable to study once more the respiratory exchange

---

[1]) A Preliminary Communication was given in *Klin. Wochenschr.* 1924, p. 395.

[2]) Reprinted from the Journal of Physiology, Vol. LIX. p. 17, 1924.

in decerebrate rigidity. We made use of a method which not only enabled us to read graphically the oxygen consumption, as in the method of Krogh, but also to record graphically the carbon dioxide output and therewith the respiratory quotient.

Method. We used a small spirometer of the pattern of Krogh (5) of ca. 1.5 litres capacity, *i.e.* the capacity of the lid, large enough to allow experiments on cats for about 10-20 minutes. Through an inspiratory valae (Müller-valve of only 2 mm. water resistance), connected with the tracheal cannula, the animal inspires the O_2 contained in the spirometer and through an expiratory valve it expires back into the same spirometer. But the CO_2 is absorbed by the soda lime on the bottom of the spirometer, so that only the O_2 not used by the animal is given back into the spirometer. By the respirations of the animal and its oxygen consumption a rhythmically moving, gradually falling curve is written on the kymograph and the amount of fall in mm. at the end of an experimental period gives, after calibration of the spirometer, the amount of O_2 consumed during that period.

With this method, however, only the oxygen consumption can be recorded; the CO_2 output must be measured by one of the known procedures, *i.e.* estimation by weighing or one or other chemical analysis (method of Haldane, etc.).

There are already some methods of graphic estimation of the respiratory exchange, the CO_2-output inclusive. The method of Hanriot and Richet (6), necessitates the use of three gas meters; it seems to be a reliable method, notwithstanding that so many gas meters are necessary, but a real graphic record of the respiration is not obtained, only a differential record of the velocity of two of the gas meters. The method of d'Arsonval (7) is to absorb the CO_2 by potassium hydroxide, to set it free again by sulphuric acid and to collect this liberated CO_2 in a spirometer, the rise of which is registered graphically. Obviously this method does not allow for a real graphic record of the respirations of the subject experimented upon. Finally, the method of Fano (8) must be mentioned; this method, apparently obsolete, has been used by the author for very small animals and gives only a gradually declining line according to the absorption of the CO_2, but no true record of the respirations. Thus none of the methods which, so far as we know, have been published gives, as does our method, a true graphic record of the

rate and depth of the respirations, in short, of the pulmonary ventilation.

To the Krogh apparatus as used for the measuring of the O_2-consumption we have added what we might call our *CO_2-trap*, through which it is possible to record graphically the CO_2-output and to get directly an impression and very easily an accurate estimation of the R.Q. This method of the CO_2-trap wil be best described by referring to the subjoined scheme.

In the upper part of Fig. 1 the Krogh spirometer is seen with the

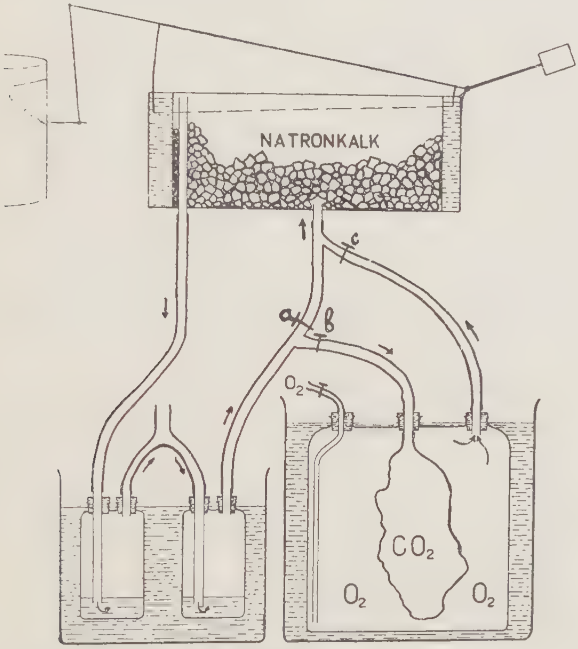


Fig. 1.

soda lime on the bottom for absorbing the CO_2 given off during the respiration. The capacity of the lid of the spirometer is of about 1.5 litres, which enables, when the spirometer is filled with O_2 from an O_2-cylinder, to continue the experiment with the animal over a time sufficiently long to allow of trustworthy results. When the spirometer is used for measuring the O_2-consumption, the tube leading directly from the expiratory valve to the spirometer (at *a*) is open, whereas the tubes at *b* and *c* are closed.

When measuring the CO_2-output, the tube at *a* must be closed and the tubes at *b* and *c* opened. The expiration-air then goes from the expiratory Müller valve along *b* to the CO_2-trap, *i.e.* a large rubber balloon, which can take about 14 litres of gas without coming under pressure. This balloon is enclosed airtight in a larger vessel filled with O_2 and put in a water bath or another heat-isolating device to keep the gas at as equal a temperature as possible. When the animal makes an expiration it expels the air into the rubber balloon where the expired air is caught, as in a trap, so that it does not mix with the O_2 of the spirometer, but on the other hand acts volumetrically and, by distending the rubber balloon expels exactly its volume of O_2 from the larger surrounding vessel, along *c*, back into the spirometer. Thus by this method the CO_2 of the expired air is not rebreathed, whereas, because it is not absorbed, it can act volumetrically as if entering the spirometer. The result is that on using the CO_2-trap one gets a less sharp falling curve. The difference in fall between the O_2-curve and the CO_2-curve is equivalent to the expired CO_2 over the period of the curve; the difference being that during the writing of the O_2-curve the CO_2 was absorbed by the soda lime in the spirometer, whereas during the writing of the CO_2-curve it is not absorbed, only caught in the trap and so can act still volumetrically.

As soon as the rubber balloon is filled, the wall comes under pressure and the CO_2-period must be broken off, because the animal would else have to breathe against the rapid increasing pressure of the elastic rubber wall. This is directly seen in the curve by a rapid bending down of the respiratory line.

A scheme of the two curves, the O_2- und the CO_2-curves, is given in Fig. 2.

From these curves one gets immediately information about the R. Q. When the R. Q. is smaller than 1, the CO_2-line will fall. When this line is horizontal, it means that the intake of O_2 is exactly the same as the output of the CO_2, *i.e.* that the R. Q. is 1, whereas when the CO_2-curve is rising above the horizontal line, it beans that the output of CO_2 is greater than the O_2-consumption, i.e. that the R. Q. is greater than 1. There is a furthur advantage of this method. Those methods in which, as one of the factors for the estimation of the respiratory exchange, the volume of the expired air is measured, give the *appa-*

rent R. Q. only, because the volume of the inspired air always differs from that to the expired air when the R. Q. is not unity; a further calculation is then still necessary to obtain the *real* R. Q. In our method the real R. Q. is directly written down.

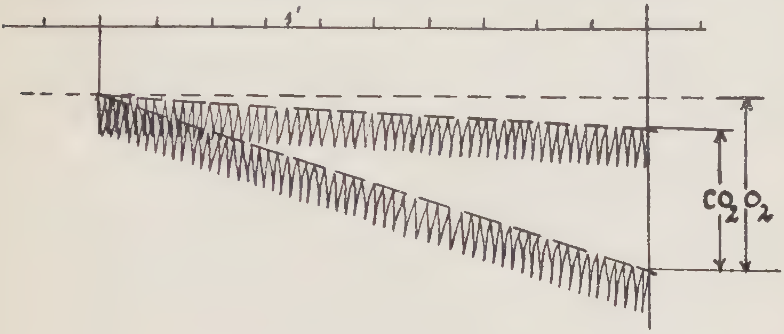


Fig. 2.

As rubber is not impermeable to various gases, *e.g.* to CO_2, it might be thought that the measurement of the CO_2 with a rubber balloon as a CO_2-trap is not quite exact. Special estimations, however, with the large Haldane apparatus, have shown that this diffusion does not play a rôle in the short experimental periods of 10—20 minutes, over which our experiments go; estimations of the CO_2-percentage of the air in the trap immediately after a CO-period and after 20 minutes always gave the same figures.

According to a kind suggestion, made to us by Prof. ZWAARDEMAKER, it is even possible to obtain an exact measurement of the expired CO_2 and also of the consumed O_2 in the course of a single experiment; for this it is necessary to begin the registration with the writing of a CO_2-curve; at the end of this period the drum of the drum of the kymograph is stopped and by one or other method the CO_2 in the trap is absorbed by potassium or sodium hydroxide. The trap will diminish in volume and an exactly corresponding volume of O_2 be sucked back from the Krogh spirometer into the vessel containing the trap. This causes the writing-point of the Krogh spirometer to fall until all the CO_2 in the trap has been absorbed. Because the drum has been stopped, the writing-point of the spirometer, in descending, writes a vertical line and this descent gives the amount of CO_2 expired and at the same time, in the distance from the horizontal, the amount of the O_2 used during the experimental period.

The regularity and straight decline of the CO_2-curve are the proof that the experimental circumstances, during the period concerned, were regular, so that this period may be relied upon. We did not yet make use, however, of this madification because we did not like to introduce KOH in our balloon. We propose to use it in our experiments on man (see p. 148).

To obviate rapid fluctuations of temperature, the vessel containing the CO_2-trap must be placed in a larger vessel with water or in some other heat-isolating apparatus; it is therefore also desirable to put the Müller valves into a water basin; the temperature of the expired air is thus brought down to room-temperature. The temperature of the system is read by a thermometer placed in the Krogh spirometer and under these precautions remains fairly constant for a long time; of course the temperature in the spirometer is read at the end of each experimental period. It will be obvious that the whole system behind the Müller valves is saturated with water-vapour at room temperature.

After taking a CO_2-curve the trap is full of expired air and has to be emptied; this is done by blowing O_2 from a cylinder into the vessel containing the trap along the narrow tube shown in Fig. 1. In order to keep the system also in temperature equilibrium during emptying of the trap, is is advisable to let the O_2, on its way from the cylinder to the flask containing the trap, pass through a narrow brass spiral tube surrounded by a water jacket.

Still, notwithstanding these precautions, it might happen that the temperature of the system undergoes a slight deviation in one or another direction during the experimental period; this would interfere of course with the gradual decline of the respiratory curve. It is, however, very easy to take these slow variations into account. The only thing required is to let go the drum, with the writing point of the spirometer attached to it, before the beginning and after the end of each CO_2-period but without the animal breathing into the apparatus. The tube from the Müller valves to the tracheal cannula is therefore clamped and the animal breathes quietly through the side-way of the cannula. Thus the apparatus is closed and when the drum is now started, the writing point of the spirometer will write a horizontal line on the drum, provided that there be no gradual change of temperature inside the apparatus. Any gradual rise or fall of temparature must show itself by a slow rise or fall of the writing point. After a few minutes the animal is connected with the apparatus and the side-way of the tracheal cannula shut, so that the CO_2-curve is begun. At the

end of the CO_2-period the apparatus is made a closed system again and a second „temperature-control line" written.

To find then the true descent of the CO_2-curve during the experimental period we have only to measure in the middle of the curve, as shown in Figs. 3 and 4 for two different types of temperature changes. In this way one is quite independent of eventual slow variations in the temperature of the apparatus. Abrupt deviations of temperature do not occur when the heat-isolation has been established as described.

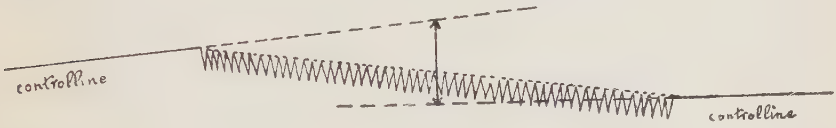


Fig.3

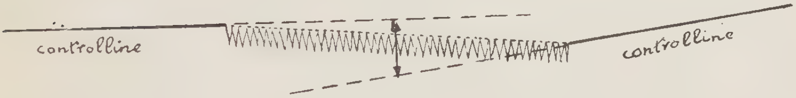


Fig.4

In the number of the *Klinische Wochenschrift* in which our preliminary notice appeared, there appeared also a short communication by HELMREICH and WAGNER on the same problem (viz. the estimation of the CO_2-output with a Krogh spirometer) in an analogous way to ours. These authors use a rubber bag inside the Krogh spirometer as a CO_2-trap. We had rejected this method, because the capacity of this spirometer for CO_2 curves in man is too small. The capacity of the Krogh spirometer for O_2-measuring in man (original specimen from KROGH'S laboratory) is somewhat less thans 23 litres. Supposing that the authors use a rubber bag filling up nearly the whole of the spirometer at the end of a CO_2-period, the capacity of their trap may be estimated at 22 litres, though this is, no doubt, too high, since the lid of the spirometer gradually falls. Assuming the frequency of the human respirations to be 18 per minute and the tidal air to be 0.4 litre, the authors can, with their apparatus, continue a CO_2-period for not longer than $22/18 \times 0.4 =$ ca. 3 minutes, a length of period much too short to give reliable results. As is well known, the shortest period allowed for in an O_2-estimation with the Krogh of Benedict apparatus in man is 10 minutes. The authors state that their experimental results have been satisfactory; we do not doubt that this sta-

tement may be true for a period of 2 or 2.5 minutes or of perhaps at most 4 minutes when experimenting on children, but that is, as already said, much too short.

With our method we always discard the first minute or more of the curves, in order to be sure to have in every respect equilibrium conditions. The most important of these is the adaptation of the animal to the resistance of the apparatus. This resistance is in our apparatus for experiments on cats not more than 10 mm. water, as read by the height of the water column in the inspiratory Müller valve during expiration. Although we did not find it necessary, the resistance of the apparatus may be readily diminished by taking somewhat wider tubes than ours which had 7 mm. internal diameter.

Having found that our method gave satisfactory results in experiments on animals, we proceeded to design an analogous apparatus for respiration experiments in man. Instead of a rubber balloon we made use of a large spirometer of about 130 litres capacity as a CO_2-trap; this large apparatus allows experiments, lasting about 13 minutes, to be made on man. We will describe this larger apparatus in a future communication.

The experiments on the respiratory exchange in decerebrate rigidity, in which this method of graphic registration of the O_2-consumption and of the CO_2-output was first of all used, were made on the cat, decerebrated by the earlier SHERRINGTON method, *i.e.* trephining of the skull and cutting through of the brain stem in front of the tentorium cerebelli with a blunt knife. The vagi were rigorously kept intact while tying the carotid arteries and in consequence the animal breathed spontaneously quite regularly and with normal frequency. After the decerebration, the animal was put in a water-bath of body temperature (38—39° C.) and the water level was so adjusted that the animal was standing on the bottom of the bath on its four legs, but the chest and abdomen were only slightly submerged; thus the respiratory movements were not hindered by the pressure of the water. Before beginning an actual respiration experiment we mostly waited about one hour and sometimes longer (up to three hours) to allow the anæsthetic (ether) to disappear from the animal.

First an O_2-curve was written, followed by a CO_2-curve with use of the trap, and then again an O_2-followed by a CO_2-curve. Then we proceeded to abolish the decerebrate rigidity, either of the four limbs by cutting through the N. ischiadicus, N. femoralis and the brachial plexus on both sides, or of all the extensor muscles by urethane narcosis (ca. 400 mgms. pro kilo intravenously [1]), followed after some

[1]) This is the dose found by Storm van Leeuwen and Le Heux as the

time by 2 or 3 c.c. of a 25 p.c. solution of ethyl urethane subcutaneously; this gives a very quiet, long lasting narcosis without any disturbance of the heart or of the respiration. After the abolition of decerebrate rigidity O_2- and CO_2- curves were again taken, and from the difference between these and the curves during decerebrate rigidity it was possible to judge of the respiratory exchange in this state of contraction.

The temperature of the animal (per rectum) and of the Krogh spirometer were taken at the end of each experimental period, as well as the frequency of the respiration in the course of such. The volumes of air as measured from the curves are all reduced to dry air 0° C. and 760 mm. Hg. and given per kilo cat and per hour.

From time to time the apparatus was tested to see that it was airtight by weighting the lid of the spirometer with a weight of 40 gm., which resulted in a small depression of the curve during the time the weight was applied on the lid. As soon as the weight was taken away, the curve took up again its original line of decline, showing that there was no leakage of air from our apparatus.

Experimental Results.

As a paradigm of our experiments we will give here first of all the subjoined protocol of one of them:

Cat, 3.42 kilo. Fasting 48 hours. Barometer, 750 mm. Hg.

Ether anæthesia; tracheal cannula; both carotids tied; vagi kept intact. Decerebration at 3 p.m. Ether off. Regular spontaneous respirations. Decerebrate rigidity soon well developed. Animal in thermostat.

Ist O_2 curve (curve *a*). In rigidity	3.37—3.51	Temperature spirometer	12.8⁰
		Rectal temperature	38.7⁰
		Frequency of respirations	21 p.m.
2nd O_2-curve (curve *c*). In rigidity	4.14 -4.25	Temperature spirometer	13.7⁰
		Rectal temperature	38.7⁰
		Frequency of respirations	21 p.m.
2nd CO_2-curve (curve *d*). In rigidity	4.39—4.50	Temperature spirometer	13.6⁰
		Rectal temperature	38.7⁰
		Frequency of respirations	23 p.m.

5.30—5.41. On both sides the N. ischiadicus and femoralis and the brachial plexus are cut, without any bleeding.

Ist O_2-curve (curve *g*). Flaccid	5.50—6.04	Temperature spirometer	13.7⁰
		Rectal temperature	38.7⁰
		Frequency of respirations	20 p.m.
Ist CO_2-curve (curve *h*). Flaccid	6.13—6.25	Temperature spirometer	13.7⁰
		Rectal temperature	38.8⁰
		Frequency of respirations	19 p.m.

average intravenous dose out of twelve experiements for extinction of the homolateral flexion reflex in the decerebrate cat. See J. W. le Heux, Pflüger's Arch. 174. p. 115. 1919.

2nd O_2-curve (curve *k*). Flaccid 7.59—8.11 Temperature spirometer 11.1°
Rectal temperature 38.4°
Frequency of respirations 24 p.m.

From Fig. 5 it can be seen that the O_2-consumption in the curves *a*

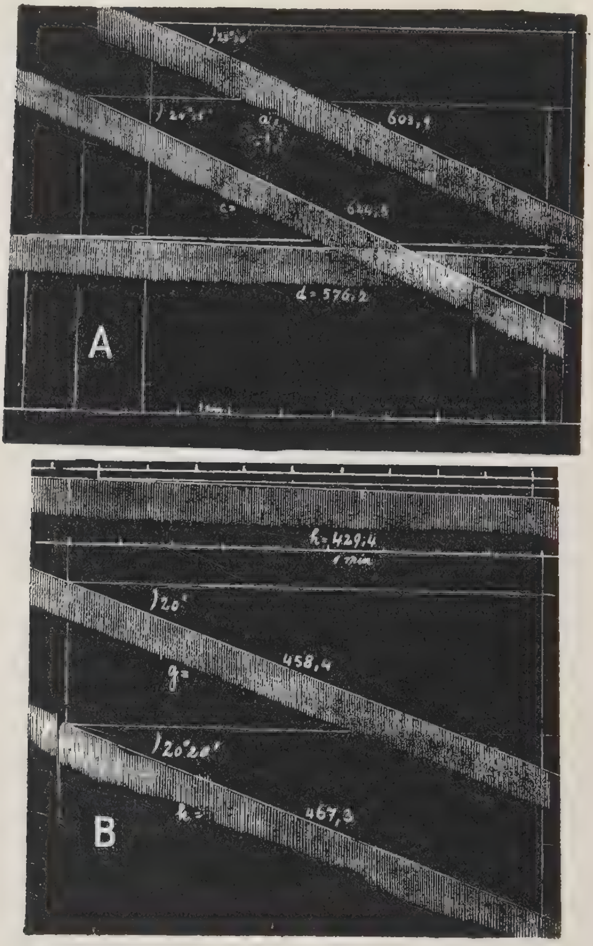


Fig. 5. Cat. O_2-consumption and CO_2-output.
A—during decerebrate rigidity.
B—when rigidity abolished. (Time in minutes.)

and *c* during decerebrate rigidity is distinctly greater than in the curves *g* and *k* during abolution of decerebrate rigidity in the extensor muscles of the limbs. The CO_2-output has also diminished, but the

R. Q. has practically not changed, as can directly be seen from the fact that the decline of curve *h* is essentially the same as that of curve *d*.

The O_2-consumption in the different periods was:

In period of curve *a* : 603 9 c. c. } ; during decerebrate rigidity
" " *c** : 624.5 c. c. }

" " *g* : 458.4 c. c. } ; during abolition of rihidity
" " *k* : 467.3 c. c. }

The CO_2-output in the different periods was:

In period of curve *d**: 576.2 c. c.; during decerebrate rigidity
" " *h* : 429.4 c. c.; during abolition of rigidity

* During curves c and d the animal now and then showed twitches in some of its muscles.

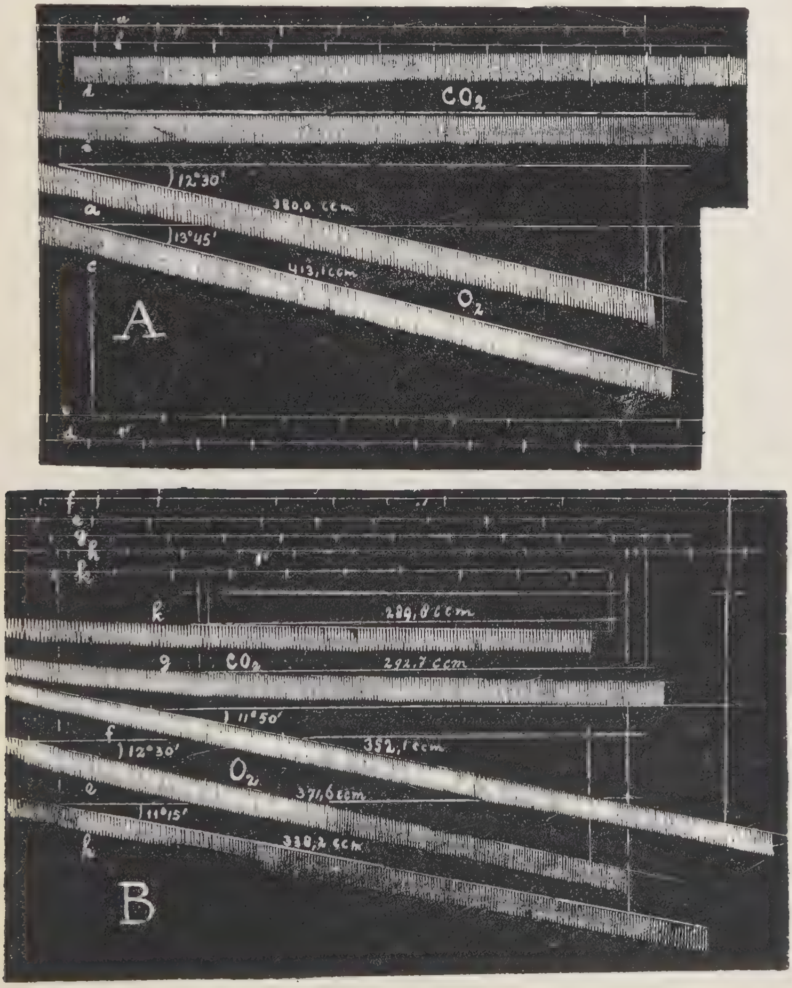


Fig. 6. As Fig. 5.

A set of curves from another cat showed a diminution of the O_2-intake and CO_2-output after abolition of decerebrate rigidity through ethyl urethane (see Fig. 6). Fig. 6 A gives the curves during decerebrate rigidity, Fig. 6 B those after abolition of the rigidity.

Interesting is the fact that in curve *e* the O_2-consumption after urethane is nearly the same as in curve *a* during decerebrate rigidity. The explanation is that at the end of curve *e* it was found, that notwithstanding the administration of 4.5 c.c. of a 25 p.c. urethane-solution intravenously there was still a very distinct rigidity in all four limbs, strongest in the hind legs. Therefore yet 2 c.c. urethane were injected, after which the animal became flaccid and the subsequent curves were taken.

In curve *h* of Fig. 5 the effect of the coming under pressure of the rubber balloon, when filled by the expirations of the animal, can be seen. At the end of this curve it rather abruptly bends downwards.

In Fig. 7 we give the results of our five experiments in which the animals were kept in as equal conditions (especially of temperature)

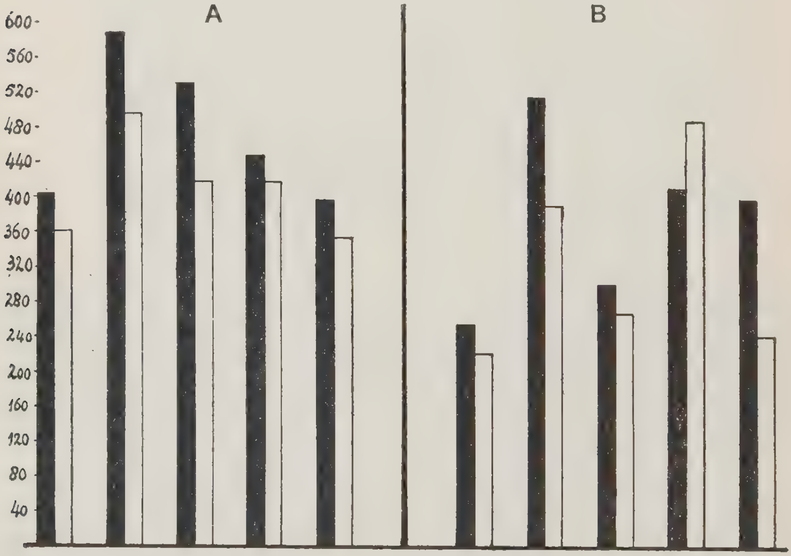


Fig. 7. Cat. A. O_2-consumption. B. CO_2-output. Black columns = during decerebrate rigidity. White columns = when rigidity abolished.

as possible by placing them in a thermostat; the results of our earlier experiments point in the same direction, but because in these the

animals were not kept in so rigorous conditions with regard to their body temperature, we do not reproduce them here. The results of the five experiments are, so far as we can see, fairly conclusive. In all the O_2-consumption was distictly lower after abolition of the decerebrate rigidity, the largest difference being nearly 23 p.c. (Exp. 3). In one of our earlier experiments, where the animals were not yet kept in a waterbath and where the artificial heating was done by warming the operation table on which the animal was lying, we even have got a difference in the O_2-consumption, before and after abolition of the rigidity, of 25 p.c. (469.2 c.c. against 350.6 c.c.).

With regard to the CO_2-consumption, it follows from Fig. 7 that in four of the five experiments, there was a distinct diminution of this factor after abolition of the decerebrate rigidity. Only in one experiment was there a rise of the CO_2-output after cutting of the nerves of the limbs. How his fact must be explained is not easy to say; we think that perhaps the most plausible explanation is that the cutting of the nerves acted as a strong stimulus, which in this particular animal gave rise to an abnormally high outpouring of adrenalin by the suprarenal capsules. This supposition was tested by observing the effect of an intravenous injection of adrenalin on the CO_2-output by the trap method; the administration of adrenalin was followed by a distinct augmentation of the R. Q. Although this might be looked upon as evidence of the abovementioned explanation, we do not regard it as conclusive; probably the phenomenon is much more complicated.

So far as our experimental evidence in this matter goes, we might conclude that it shows that decerebrate rigidity is accompanied by a distinct augmentation of the O_2-consumption and in most cases (four out of five) by an augmentation of the CO_2-output of the animal. Although this augmentation of the respiratory exchange under decerebrate rigidity is distinct, it is much less than the augmentation of the respiratory exchange during phasic innervations and movements. This is already shown by the augmentation which, as mentioned, was present during the curves *c* and *d* of the experiment of Fig. 5, during which experimental periods clonic twitches occurred in some of the muscles of the animal. More distinctly still this was shown in another experiment in which the animal made small phasic movements with the hind limbs trunk; during these phasic movements the O_2-curve showed an immediate increase in the O_2-consumption.

Summary.

1. A method is described by which it is possible not only to record graphically the oxygen-consumption, as in the methods of Krogh or Benedict, but also the CO_2-output (method of the *CO_2-trap).*

2. With this method it is shown that, so far as our experimental evidence goes, there is a slight increase of the O_2-consumption and CO_2-output during decerebrate rigidity. The largest difference that was found in these experiments between the O_2-consumption during decerebrate rigidity and after abolition of this form of continuous hyperinnervation, was 25 p.c.

3. The respiratory exchange during „phasic" innervations and movements is much greater than during decerebrate rigidity.

REFERENCES.

(1) Dusser de Barenne. Zentrbl. f. Physiol. 25. p. 334. 1911; Skand. Arch. f. Physiol. 43. p. 107. 1923.
(2) Dusser de Barenne and Cohen Tervaert. Pflüger's Arch. 195. p. 374. 1922.
(3) Roaf. Quart. Journ. Exp. Physiol. 5. p. 31. 1912; 6. p. 393. 1913.
(4) Bayliss. Principles of Gen. Physiol. 2nd edition, p. 543. 1918; see also: Mélanges biologiques, festive vol. for Ch. Richet, p. 471 1912.
(5) Krogh. C. R. Soc. de Biol. 2. p. 458. 1922.
(6) Hanriot and Richet. Ibid. p. 753. 1887.
(7) D'Arsonval. Ibid. p. 751.
(8) Fano. Arch. Ital, de Biol, 10. p. 297. 1888.

ADDENDUM.

Is might be argued that perhaps during the writing of an O_2-curve the air in the spirometer will be not quite saturated with water vapour, whereas during the writing of a CO_2-curve the water vapour of the expired air is not absorbed by the soda lime, because caught in the CO_2-trap. This factor might result in a somewhat too high R. Q. This objection, though theoretically correct, in reality falls to the ground for the following reasons:

The difference in the tables for reduction of dry and wet air, both to dry air of 0° C. and 760 mm. Hg, for temperatures between 12—20°C. is from 1.2—2.1 p.c. In reality this difference is in our method much smaller yet, as Roth *(Boston Med. and Surg. Journ.,* April, 1922) has shown, that in a spirometer with water seal and soda lime on the bottom the average degree of moisture is still about 73 p.c. with regard to saturation; we may take it that the difference mentioned above is in our experiments, therefore, to be no more than 0.3—

0.6 p.c. When using water valves, as we did, this factor becomes practically negligible because the animal takes in the air above the water seal in the inspiratory valve, which may be regarded as at least nearly, probably entirely, saturated with water vapour. The assumption in our paper, that the whole system, under our conditions, is saturated with water vapour of the temperature read off on the thermometer in the spirometer, *i.e.* roomtemperature, is, as we think, safe.

DIE ZWEI GESETZE DER BIO-RADIOAKTIVITAT [1])

(te voren in het Spaansch verschenen)

VON

H. ZWAARDEMAKER.

Tierische Wärme, tierische Elektrizität, tierische Radioaktivität sind die drei Formen der Energie, deren Bedeutung die Neuzeit zu erforschen gelehrt hat. Von diesen drei ist die erste die Mächtigste. Im menschlichen Körper geht es um mehr als 2000 grosse Kalorien; millionfach geringer ist die zweite und noch einmal millionfach kleiner ist die dritte. Die tierische Wärme beherrscht die Geschwindigkeit der chemischen Reaktion, die tierische Elektrizität die Erregungen, die tierische Radioaktivität, wie ich zeigen werde die Automatismen.

Die tierische Radioaktivität oder wie ich sie in diesen Aufsatz nennen will, die Bioradioaktivität, findet normaliter ausschliesslich ihren Ursprung im überall in den Geweben und im Blut verhandenen Kalium. Von den obligaten chemischen Elementen, aus denen die Pflanzen und Tiere gebaut sind, ist das Kalium das einzige in welchem man Radioaktivität hat auffinden können. Die Radioaktivität des Kaliums wurde 1906 von CAMPBELL und WOOD entdeckt und 1916 war ich zusammen mit einigen Mitarbeitern im stande zu zeigen, dass eine ganze Reihe Funktionen unmittelbar von ihr abhängig sind. [2])

Die Radioaktivität des Kaliums hat einen Beta-Charakter, d.h. es werden hier und da aus dem Kern eines Atoms mit grosser Anfangsgeschwindigkeit (2/3 der Lichtgeschwindigkeit) Elektronen ausgeschleudert. Die Radioaktivität des Kaliums ist nur schwach, denn nur selten kommt ein Atom an der Reihe. Es geschieht pro Sek. aus 1 Gramm des Elements mit etwa 2000 der Atomen. Nimmt man an, dass im ganzen Körper 40 Gramm Kalium anwesend ist, so ereignet sich pro Sekunde 80000 solcher Explosionen. Sie sind über die verschiedenen Gewebe ungleich verteilt etwa, wie unterstehende Figur angibt.

Die Abbildung (p. 100 dieses Bandes) verzeichnet, die Explosionen,

---

[1]) Uit La Medicina Germano-Hispano-Americana Año II. p. 33. 1924.

[2]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam 30 Sept. 1916. Vergl. Pflügers Archiv Bd. 173 p. 28, Ergebnisse der Physiologie Bd. 19 S. 326, 1921.

die während 1/8 Sekunde vermutet werden müssen. Unbemerkt werden sie wahrscheinlich nicht vorübergehen, denn jede Explosion geht mit einer Energiefreistellung von 0.3 Mikroerg einher. Jedenfalls war diese Ueberlegung für mich die Veranlassung der Natur die Frage vor zu legen, welche Bedeutung die Bioradioaktivität für das Leben haben könnte.

Erinnern wir uns nun, dass es eine ganze Reihe Funktionen gibt, die aufhören, wenn man aus der Zirkulationsflüssigkeit das Kaliumion entfernt und zurückkehren, wenn man aufs neue Kalium zulässt, so fragt sich kehrt die Funktion ebenfalls zurück, wenn man statt die Beta-Radioaktivität der Kaliumatome die gleiche Menge Radioaktivität in anderen Formen heranzieht?

Beschänken wir uns vorläufig auf die periodischen Automatismen, die sich an überlebenden Organen studieren lassen. Solche Vorgänge vollziehen sich spontan ohne dass man einen Reiz von aussen ein zu führen hat. Kurze Zeit, nachdem man aus der Ringerschen Flüssigkeit, die zur Durchströmung dient, das Kalium entfernt hat, hört die spontane Funktionierung auf. Am raschesten geschieht dies am Herzen, es sei dass man ein überlebendes Fisch-, Frosch- oder Krötenherz nimmt oder sich der Langendorffschen Durchströmung eines Säugetierherzens zuwendet. Schwieriger ist es eine genügende Kaliumentziehung in Darm oder Uterus eines Säugetiers durchzuführen. Man braucht hierzu viele Liter Ringerscher Flüssigkeit, ohne Kalium wohl aerisiert und wohl arwärmt, in permanenter Strömung anzuwenden. Und noch längerer Zeit sogar braucht man beim Oesophagus des Frosches, es sei denn, dass man das Organ von der Aorta durchströmt oder einfach reichlich in permanenter Strömung umspült.

In allen diesen Fällen jedoch gelingt es, wenn man über reine Chemikalien verfügend, beharrlich vorgeht, die Funktion durch Kaliumentziehung zur Sistierung zu bringen und eben so sicher, sei es auch in manchen Fällen mit Aufopferung von viel Zeit und von viel Flüssigkeit, gelingt es die spontanen Bewegungen zurück zu rufen, wenn wir der Ringerschen Flüssigkeit statt Kaliumchlorid irgend ein anderes radioaktives Salz beimischen. Eine sorgfältige Dosierung desselben bleibt auch dann notwendig, denn nimmt man zu wenig so bleibt das Erwachen der spontanen Bewegungen aus und nimmt man zu viel so wird das System geschadet.

Die verschiedenen Organe erfordern ungefähr die gleichen Dosierungen. Am Kaltblüterherzen kann man sich etwas Freiheit erlauben, wahrscheinlich weil die Durchströmung hier nicht durch Kapillaren stattfindet sondern unmittelbar durch die überall zwischen den Zel-

len verbreiteten Lakünen stattfindet. Die Pufferwirkung der Gewebsflüssigkeit, die sich zwischen Zirkulationsflüssigkeit und Zellen einschiebt, fällt hierdurch weg und die Vertauschung der Ringerschen Flüssigkeit verschiedener Zusammensetzung macht sich ungemein rasch in der Funktion fühlbar. Die Auswaschung alter und die Herbeischaffung neuer Ionen nehmen daher sehr viel weniger Zeit als wenn dies auf dem Weg einer Diffusion nach der Gewebsflüssigkeit zu geschehen hat. Eine gefährliche Ueberdosierung verrätet sich unmittelbar und kann rasch fortgeschafft werden. Im Darm, Uterus, Oesophagus ist dies wegen der kapillaren Durchströmung oder der Umspülung weniger leicht.

Stellvertretende Dosen verschiedener radioaktiven Elemente, die im stande sind eine durch Kaliumentziehung verloren gegangene spontane Bewegung wieder herzustellen in Milligramm pro Liter.

Kalium-Chlorid		100 mgr.
Rubidium-Chlorid		150 mgr.
Urannitrat [1]		15 mgr.
Thoriumnitrat		30 mgr.
Kolloidales Ioniumhydroxyd	etwa	1 mgr.
Radiumbromid		3 micromilligramm
Radiumemanation		1/200 microcurie.

Im Winter sollen die Dosen etwas höher, im Sommer etwas niedriger genomen werden. Auch die Gegenwart des Calcium-ions oder von Hormonen (Adrenalin, Histamin, Cholin) schafft etwa abweichende Bedingungen. [2]

Die Frage ob mit Rücksicht auf die spontanen automatischen Bewegungen das Kalium der Durchströmungsflüssigkeit überlebender Organe durch andere radioaktiven Elemente vertreten werden kann, muss unbedingt bejaht werden. Umgekehrt ist kein einziges nicht radioaktives Element hierzu im stande. Die Ausnahme, auf dieser Regel, die wir früher anzunehmen hatten, als sich zeigte, dass auch Caesiumchlorid in der Ringerschen Lösung den Platz des Kaliumchlorids einnehmen kann ist später hinfällig geworden, wenn es sich ergab, dass eine Reinigung ein vorher genügendes kommerzielles

---

[1]) Von Uran X befreit.

[2]) Brit. Association for Advancement of Science, Liverpool 13 Sept. 1923.

Caesiumpraeparat zur Kaliumvertretung [1]) unbrauchbar macht, obgleich es seine chemischen Eigenschaften, auch in physiologischer Hinsicht beibehalten hat.

Es lohnt sich jetzt eine zweite Frage zu stellen und zwar jene nach der Zahl und der Eigenart der radioaktiven Explosionen, die in den verwendeten Salzmengen pro Sekunde stattfinden.

Anzahl pro Liter emittierter Teilchen.

1 Gramm Kalium	2000	50 mgr. K.	100
1 Gramm Uranium	24000	7 mgr. U.	168
1 Gramm Thorium	4800	1 mgr. Th.	77
1 Gramm Radium	$8.4.10^{-10}$	8 micromilligr. Ra	102
1 Curie Emanation	$3.4.10^{-10}$	1/200 microcurie	170

Die von uns in den Versuchen angewandten radioaktiven Substanzen haben also pro Liter und Sekunde resp. 100, 168, 77, 102, 170 Teilchen emittiert. Diese Zahlen sind von ungefähr gleicher Ordnung. Wenn man sich nun überlegt, dass in der Realität eine gewisse Schwankung der Dosierung erlaubt ist, so ist es klar, dass wir berechtigt sind in der Durchströmungsflüssigkeit bei geeigneter Dosierung auf die korpuskuläre Strahlung der gelösten Atomen bezug nehmend, eine Korpuskulo-aequivalenz an zu nehmen. [2])

Das erste Gesetz der Bioradioaktivät, von uns in 1916 proklamiert, lautet also:

Alle radioaktiven Substanzen sind unter sich zur gegenseitigen Vertretung in einer Durchströmungsflüssigkeit geeignet, vorausgesetzt, dass es in korpuskuloaequivalenten Mengen geschieht.

Das Gesetz bezieht sich vorläufig nur auf die Konzentrationen in den Lösungen. In den Oberflächen der Zellen liegen vielleicht etwas andere Verhältnisse vor. So erhalten alle hier in Betracht kommenden Gewebe (Herz, Darm, Uterus, Oesophagus, Niere, Muskel) ziemlich bedeutende Mengen Kalium in Depot (Macallum), die während den Versuchen nur zu einem Teil ausgespült werden. Ferner sind die radioaktiven Atome alle ohne Unterschied einer starken Adsorption an Kolloiden unterworfen. Aus beiden Ursachen ist vielleicht die Konzentration sowohl des Kaliums als der Vertreter in den Geweben grösser als in der Flüssigkeit. Wir haben dann auch vom Anfang an vermutet, dass hinter der Korpuskulo-aequivalenz in den

[1]) Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam 30 Juni 1923.

[2]) 75me Anniversaire de la fondation de la Soc. de Biol. 1923. Séance du 27 mai p. 28.

Durchströmungsflüssigkeiten in den Geweben eine energetische Aequiradioaktivität verborgen liegt.

Gänzlich unerwartet ergab sich bereits 1916 neben dem empirischen Gesetz der Korpuskuloaequivalenz ein zweites Gesetz, das vollkommen unabhängig vom ersten ist.

Das Kalium ist, wie bereits bemerkt, ein Betastrahler, d. h. es emittiert aus dem Kern von einigen seiner Atomen Elektronen von sehr grosser Geschwindigkeit. Das Rubidium ist ebenfalls ein Betastrahler, alle übrigen Vertreter der Tabelle jedoch Alphastrahler oder vorwiegend Alphastrahler, d. h. sie emittieren aus dem Kern von einigen der Atome Teilchen von der Grösse von Helium-atomen, positiv geladen und einer Anfangsgeschwindigkeit von 1/20 der Lichtgeschwindigkeit. [1])

Beide Arten von radioaktiven Elementen können sich in den Durchströmungsflüssigkeiten gleich gut vertreten, wenn man sie nur gesondert hält. Sobald man jedoch die beiden Gruppen vermischt, zeigen sich eigentümliche Störungen.

Wenn man von einer optimalen Lösung mit alphastrahlendem Elementen zu einer ebenfalls optimalen Lösung mit betastrahlendem Element übergeht oder vice versa, frappiert uns eine paradoxale Erscheinung. Plötzlich sistiert das Organ, es sei Herz, Darm, Uterus oder Oesophagus, für eine kurze Weile seine Bewegungen um nach einigen Sekunden (Herz), Minuten (Darm, Uterus) oder Halbstunden (Froschoesophagus) die spontanen Bewegungen wieder aufzunehmen. Zwar gibt es, wie jeder Experimentator weiss, mehrere Ursachen für solche vorübergehenden Stillständen in einem Automatismus, aber in unserem lässt sich der Grund leicht durchschauen. Fertigt man sich ein Gemisch der beiden optimalen, jede für sich zur Unterhaltung der Funktion ganz geeigneten Durchströmungsflüssigkeiten an, so verweigert auf einem solchen Gemisch das Organ jeden Automatismus. Die Spontanität kehrt jedoch unmittelbar zurück, wenn entweder eine Ringerlösung ohne Kalium oder eine der beiden Komponenten in übermasz zugelassen wird. Offenbar halten sich im Gemisch die beiden radioaktiven Substanzen in ihren Wirkungen auf dem Organ die Wage, bleibend im Falle der Mischung die zum Gleichgewicht führt, vorübergehend im Paradoxon, das als ein transitorisches Gleichgewicht anzusehen ist. [2])

---

[1]) Radium sendet gleichzeitig Alpha- und Betateilchen aus. Die ersteren sind die Träger einer weit grösseren Menge an Energie, sodass ihr Einfluss überwiegend ist.

[2]) Ned. Nat. en Geneesk. Congr. 's Hage 1917 p. 316.

Dieser Gegensatz zwischen einer alphastrahlenden und einer betastrahlenden Substanz kann nicht chemisch oder kolloidchemisch begründet werden, denn der Antagonismus existiert nicht bloss zwischen Durchströmungsflüssigkeiten verschiedener Art sondern auch wenn zu einer der Seiten eine Bestrahlung des Organs von aussen gestellt ist.

Statt der Vertretung des Kaliums in der Ringerschen Flüssigkeit, kann man dasselbe bewirken mit einem Mesothorium-Radium- oder Poloniumpraeparat von aussen her auf das Organ (Herz, Oesophagus) zu richten. Fig. 121, p. 161, Bd. 5 dieses Pediodikums gibt ein solches Ereignis im Fall von Polonium-Strahlung. Ein Froschherz pulsiert auf Rubidium. Bei P fangen Polonumflächen von 1 □ cm Oberfläche aus unmittelbarer Nähe zu strahlen an. Dies führt zum Stillstand. Bei II wird die Poloniumstrahlung dem Rubidium überlegen. Nach Wegnahme aufs neue Stillstand bis bei III ein Ueberwicht von Rubidium, die Pulsationen bleibend herbeiführt.

Erscheinungen, wie die hier abgebildeten, tun sich vollkommen gesetzmässig auf, wenn man Kalium und Emanation, Kalium und Polonium, Thorium und Mesothorium u.s.w. zusammenstellt. Es lässt sich also folgendes Schema aufstellen.

Radiumphysiologischer Antagonismus

Kalium	———>	Uranium
Rubidium	<———	Thorium
Mesothorium		Ionium
		Radium
		Emanation
		Polonium.

Rechts befinden sich die Alphastrahler, links die Betastrahler.

Unseres Schema ist eine kurze Formulierung des zweiten Gesetzes der Bioradioaktivität, das sich in Worten auch in folgender Weise zusammenfassen lässt:

Ein Organ, das zu gleicher Zeit zweien optimalen Radioaktivitäten verschiedener Natur ausgesetzt ist, verliert die Fähigkeit zur spontanen automatischen Bewegung, die jede Radioaktivität für sich, wenn sie getrennt einwirkt, zu unterhalten im stande ist.

Das Phaenomen ist vitalen Ursprungs, denn für die photographische Platte oder in der Ionisationskammer trifft der Antagonusmus der beiden Arten der Strahlung nicht zu.

Wie bereits hervorgehoben, sind die beiden Gesetze der Radium-

physiologie, das der radiumaequivalenten Vertretung und das des radiumphysiologischen Antagonismus von einander unabhängig. Sie gelten so weit unsere Erfahrung reicht auf dem ganzen Gebiet der periodischen Automatismen und einige anderen Funktionen die bioradioaktiven Ursprungs sind.

INHOUD.

Bladz.

1. H. ZWAARDEMAKER, Nieuwere Hoortoestellen (Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1924 II p. 641) 1
2. J. B. ZWAARDEMAKER, la Relation entre le Rayonnement radioactif et les Propriétés fondamentales du Coeur. I. Automatisme. (Arch. Néerl. de Physiol. T. 8 p. 414. 1923) 16
3. J. B. ZWAARDEMAKER, le Rapport entre le Rayonnement radioactif et les Propriétés fondamentales du Coeur II Conduction (Arch. Néerl. de Physiol. T. 9 p. 159, 1924) 28
4. J. B. ZWAARDEMAKER, Action du Nerf Vague et Radio-activité (Arch. Néerl. de Physiol. T. 9 p. 213, 1924) 40
5. H. ZWAARDEMAKER, Mouvements automatiques du Canal digestif et Bioradioactivité. (Arch. Néerl. de Physiol. T. 10 p. 1, 1925) 55
6. H. ZWAARDEMAKER, Synapses et Bioradioactivité, (Arch. Néerl. de Physiol. T. 10 p. 54, 1925) 77
7. H. ZWAARDEMAKER, Bioradioactivity and Humoral Environment (Qu. J. of exp. Physiol. Vol. 14 p. 339, 1924) 88
8. H. ZWAARDEMAKER, T. P. FEENSTRA and M. E. J. M. STEYNS, Emanation and Calcium. (Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Proc. Vol. 27, p. 425, March 29, 1924) 102
9. H. ZWAARDEMAKER and T. P. FEENSTRA, On Cathode-Rays as Substitutes of Potassium (Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam Proc. Vol. 18, p. 650, June 27, 1925) 108
10 H. ZWAARDEMAKER, the Biological Action of Potassium and its Radioactivity (J. of Pharmacology and exp. therapeutics Vol. 21, p. 151, 1923) 115

Bladz.

11. J. G. DUSSER DE BARENNE, Unters. u. d. Aktionsströme d. quergestreiften Muskulatur bei der Enthirnungsstarre der Katze und der Willkürkontraktion des Menschen (Sk. Arch. f. Physiol. Bd. 43, p. 107, 1923) . . . 122

12. J. C. DUSSER DE BARENNE and J. B. ZWAARDEMAKER. On the Influence of the Vagi on the frequency of the Action Currents of the Diaphagm. during its respiratory Movements (Kon. Akad. v. Wetensch. Amsterdam, Proc. Vol. 26, p. 771, Sept. 29, 1923) 134

13. J. G. DUSSER DE BARENNE and G. C. F. BURGER, a Method for the Graphic Registration of Oxygen-Consumption and Carbon Dioxide Output; the respiratory Exchange in Decerebrate Rigidity (J. of Physiol. Vol. 59, p. 17, 1924) 141

14. H. ZWAARDEMAKER, die zwei Gesetze der Bioradioaktivität, te voren in het Spaansch verschenen (la Medicina Germano-Hispano-Americana Año II p. 33, 1924) . . 156